

重点选题“新生儿疾病诊疗”·特约专栏

二代测序技术在新生儿遗传性疾病中的应用[▲]

肖非凡¹ 周文浩^{2*}

(1 复旦大学附属儿科医院临床免疫与过敏科,上海市 201102;

2 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心新生儿科,广东省广州市 510623)



周文浩,主任医师、教授,博士研究生导师,现任广州医科大学附属妇女儿童医疗中心主任(院长)。担任第十九届中华医学会儿科分会副主任委员、中华医学会儿科学分会新生儿学组组长、中国医师协会医学遗传分会副会长、中华医学会罕见病分会常务委员。主要从事新生儿危重症诊治临床与转化,聚焦新生儿脑病和罕见病,建立中国新生儿神经重症联盟,并参与发起中国新生儿基因组计划。承担国家重大研发计划和国家自然科学基金重点项目等15项,编写专著20余部(主编7部),获得专利9项,在*Nature*等杂志发表SCI论文185篇。获上海市科学技术进步奖一等奖、中华医学奖和教育部二等奖等6次。

【摘要】 新生儿是遗传性疾病的高发人群。虽然遗传性疾病发病率低,但其种类繁多,临床表现大多无特异性,早期诊治困难,给患儿家庭和社会造成极大的心理负担和经济负担。近年来,二代测序技术的发展有效促进了新生儿遗传性疾病的筛查和诊断,并取得不少进展。本文对二代测序技术在新生儿遗传性疾病筛查和诊断中的应用情况进行综述,以期为该技术的临床应用提供参考。

【关键词】 新生儿;遗传性疾病;二代测序技术;筛查;诊断;综述

【中图分类号】 R 722.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)07-0935-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.07.03

Application of next-generation sequencing for neonatal genetic diseases

XIAO Feifan¹, ZHOU Wenhao²

(1 Department of Clinical Immunology and Allergy, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2 Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, Guangdong, China)

【Abstract】 Neonates are a high-risk population for genetic diseases. Although the morbidity of genetic diseases is low, their vast variety and often nonspecific clinical manifestations make early diagnosis and treatment challenging, placing significant psychological and economic burdens on families and society. In recent years, the advancement of next-generation sequencing has greatly facilitated the screening and diagnosis of genetic diseases in neonates, leading to substantial progress. This paper reviews the application of next-generation sequencing in the screening and diagnosis of neonatal genetic diseases, aiming at providing reference for its clinical implementation.

【Key words】 Neonates, Genetic diseases, Next-generation sequencing, Screening, Diagnosis, Review

遗传性疾病指由遗传物质改变而引起的人类疾病。遗传性疾病的发病率低,但是种类繁多。截至2024年12月,在线人类孟德尔遗传数据库已收录超过7 000种明确致病基因的遗传性疾病。据估计,我

国遗传性疾病的患病人数超过2 000万人^[1]。新生儿是遗传性疾病的高发人群^[2-3]。在新生儿重症监护病房中,约20%的死亡患儿存在明确的遗传性致病因素^[4]。大多数遗传性疾病的临床表型在新生儿期并

▲基金项目:上海市科技创新行动计划自然科学基金项目(24ZR1407400)

第一作者简介:肖非凡,硕士,医师,研究方向为儿童遗传性疾病的诊治。

*周文浩为通信作者。

无明显特异性,早期诊断困难,漏诊和误诊率较高,临床诊治困难,给患儿家庭和社会造成了沉重的经济和心理负担^[5-6]。近年来,二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)迅速发展^[7-9],可有效解决新生儿遗传性疾病的诊治困境,提高新生儿健康水平。NGS可同时数千个基因进行测序,为新生儿基因筛查及遗传学疾病诊断奠定了扎实的技术基础。鉴于此,本文对NGS在新生儿遗传性疾病筛查及诊断中的应用进行综述。

1 NGS在新生儿遗传性疾病筛查中的应用

新生儿筛查是早期发现遗传性疾病的最经济有效的手段^[10]。早在1981年,上海市率先开展苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的新生儿筛查项目,后续又增加针对先天性肾上腺皮质增生症和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症这两种疾病的筛查。2000年以来,上海市、广州市等多地开展基于串联质谱技术的新生儿遗传代谢性疾病筛查,并取得累累硕果。串联质谱技术可一次性检测数十种遗传代谢性疾病,是新生儿遗传性疾病筛查的重要方法之一。但是串联质谱技术筛查的疾病数目仍相对偏少,对早期生化改变不明显的病例存在漏诊情况,且无法实现遗传性疾病的精准分类。故新生儿筛查中的常规生化检查无法满足新生儿遗传性疾病的精准筛查要求。

目前国外已开展多项新生儿基因筛查项目^[11-13]。2014年,美国国立卫生研究院资助相关项目,旨在探索新生儿基因组测序对新生儿护理所产生的医疗、行为 and 经济学影响^[14];2019年,英国卫生和社会保障大臣宣布英国计划在将来对所有新生儿进行基因组测序;2021年,英国“十万人基因组项目”的初步报告证实了全基因组测序具有良好的应用前景^[15];2024年,美国新生儿罕见病基因组统一筛查项目(GUARDIAN项目)研究团队报告了基因组测序技术扩展现有新生儿筛查以实现更广泛遗传病筛查的可行性和有关结果,指出基因筛查不仅可以改善传统新生儿筛查中已包含的疾病筛查,还能够扩展因干血片中缺乏可检测生物标志物而无法筛查的可治疗疾病^[16]。

我国政府和科研医疗机构也高度重视新生儿基因筛查项目。2016年,中国遗传学会遗传咨询分会联合复旦大学附属儿科医院发起中国新生儿基因组计划(China Neonatal Genomes Project, CNGP)。CNGP划

分为两阶段:第一阶段为2016年8月至2021年12月,需完成3万例新生儿基因组测序,以便构建中国新生儿基因组数据库,目前已形成多个临床遗传病队列,实现了中国新生儿重症监护病房最常见遗传性疾病全景图的构建;第二阶段为2022年1月至2025年12月,使用临床外显子组测序技术对7万例新生儿进行基因筛查,目的在于早期发现新生儿遗传性疾病,该计划目前正在有条不紊地进行中^[17]。2022年,浙江大学附属儿童医院研究团队报告了在4 986例新生儿中使用多重PCR和靶向NGS对74种先天性疾病的检测结果,发现与生化检查结果相比,基因检测的准确率高达99.65%,并额外发现77例基因检测阳性患儿^[18]。

随着我国针对新生儿的基因筛查项目逐渐增多,为尽可能保障新生儿及其家庭利益,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组、中华医学会儿科学分会新生儿学组联系25位专家,于2021年共同探讨并建立了新生儿单基因疾病筛查共识^[19]。该共识明确了新生儿基因筛查的基本要求、基本原则、工作流程、结果解读原则、报告原则等,初步建立我国新生儿基因筛查的规范化流程,为后续探索我国可普及推广的新生儿遗传性疾病筛查模式奠定了基础。

2 NGS在新生儿遗传性疾病诊断中的应用

精准的基因诊断是精准医学治疗的基础^[20]。传统的分子医学检测手段,如染色体微阵列分析、Sanger测序等,具有测序成本高、通量低等不足,影响自身的大规模应用。近年来,NGS已成为基因诊断的主流技术。按照测序覆盖范围,NGS分为靶向目标基因测序、全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)、全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)。2009年,美国华盛顿大学Ng等^[21]报告将NGS用于临床诊断的研究成果。随后,美国贝勒医学院Yang等^[22]报告将WES用于临床复杂疑难疾病的诊断,有效证实了NGS用于遗传病早期诊断的可行性。一项纳入37项研究的荟萃分析结果也表明WES/WGS可作为一线方法用于疑似遗传性疾病的诊断^[23]。鉴于NGS的可靠性和高通量性,目前国内外已广泛开展NGS用于新生儿遗传性疾病的精准诊断。

2.1 NGS在新生儿畸形疾病诊断中的应用 2015年,复旦大学附属儿科医院构建了用于遗传性疾病诊断的NGS分析流程(以下简称复旦流程),为候选变异的筛选提供了参考流程^[24]。复旦流程在筛选新生儿

多发畸形候选变异中具有优异的效能,其敏感度及特异度均高于96.66%^[25]。2020年,Wang等^[26]使用NGS对588例多发畸形新生儿进行基因检测,结果发现71例存在致病拷贝数变异(copy number variation, CNV),90例新生儿存在致病单核苷酸变异(single nucleotide variant, SNV),总体诊断率为27.38%;与临床外显子组测序(clinical exome sequencing, CES)和单人WES相比,家系WES和家系WGS可提高对多发畸形新生儿致病SNV和致病CNV的检出率。该研究结果提示NGS是对多发畸形新生儿进行基因检测的强有力工具。2022年,Wang等^[27]使用NGS对新生儿ICU中的1795例先天性心脏病患儿进行基因检测,发现269例患儿存在导致先天性心脏病的明确遗传性病因。进一步研究发现,在基因检测阳性患儿中,53.2%的患儿存在发育迟缓/智力障碍的可能。这提示早期精准遗传诊断的重要性,其有助于早期干预从而改善患儿预后。Xiao等^[28]对存在耳畸形的251例重症新生儿使用NGS进行检测,结果发现42.6%的患儿获得存在致病性/可能致病性(pathogenic/likely pathogenic, P/LP)变异。上述研究表明,NGS在新生儿畸形疾病诊断中具有重要的价值及良好的应用前景。

2.2 NGS在新生儿遗传代谢性疾病诊断中的应用 遗传代谢性疾病具有种类繁多、临床表型复杂、发病时间早等特点,早期诊断和干预可明显改善患儿不良预后。目前,串联质谱筛查已被广泛应用于新生儿遗传代谢性疾病的筛查,但是覆盖疾病种类有限,仍有大部分遗传代谢性疾病被漏诊,因此,准确、有效的精准基因诊断对这类疾病而言尤为重要。2013年,杨琳等^[29]使用靶向目标基因测序对甲基丙二酸血症等遗传代谢性疾病患儿进行基因测序,结果表明NGS具有低成本、高通量、高灵敏度等特点,适合用于常见遗传代谢性疾病的诊断。2020年,Adhikari等^[30]对1190例新生儿干血片进行WES检测,发现WES诊断遗传代谢性疾病的总体灵敏度(88.0%)和特异度(98.4%)均低于串联质谱检测的灵敏度(99.0%)和特异度(99.8%)。但是,该项研究结果提示WES检测可以减少遗传代谢性疾病检测的假阳性结果,可作为串联质谱检测异常患儿的二次检测手段,有助于新生儿遗传代谢性疾病的早期精准诊断。

2.3 NGS在新生儿免疫缺陷疾病诊断中的应用 原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)大多为单基因疾病,患儿存在不同程度的免疫缺陷和免疫失调,大多数患儿出生时无明显临床症状,后期易发生反复感染,临床治疗周期长、效果差,

严重者在婴儿期即死亡。早期免疫重建可明显改善PID患儿的预后,因此,PID的早期精准诊断至关重要。目前,国外许多国家和地区通过T淋巴细胞受体删除环定量检测对新生儿进行重症联合免疫缺陷病筛查^[31-33],但是该方法存在漏诊部分功能缺陷的重症联合免疫缺陷病等可能。2014年,Stoddard等^[34]使用靶向目标基因测序的方法诊断出18例PID患者,认为NGS是诊断PID的一种高效益的基因检测方法。2020年,Sun等^[35]使用NGS在2392例危重症婴儿(日龄6~87d)中检测出51例婴儿存在PID,其中35例婴儿在基因诊断后及时干预,预后有所改善。该结果表明NGS具有为PID提供快速分子诊断的潜力,且可作为临床治疗决策的参考。

2.4 NGS在新生儿惊厥病因诊断中的应用 惊厥是新生儿常见的神经系统疾病之一,病因繁杂^[36],排除颅内感染、新生儿脑病或血管原因等病因后,大多数为遗传性。即便存在相同的致病性基因突变,惊厥表型仍可相差甚远,因此个体化精准诊断尤为重要。例如,吡哆醇依赖性癫痫的典型表现为新生儿期出现难以控制的惊厥发作,甚至常出现癫痫持续状态,各种抗癫痫药物均不能控制发作,但其对高剂量维生素B6治疗效果良好^[37]。NGS可精准划分惊厥的遗传性病因,从而有助于精准应用抗惊厥药物或特殊饮食治疗^[38]。Yang等^[39]使用NGS在305例惊厥新生儿中检出86例新生儿存在P/LP变异,其中36例基因诊断明确的新生儿可通过特殊饮食等途径来改善预后。有学者发现,NGS可将新生儿惊厥病因诊断的中位时间从3.43年缩短至21d^[40]。上述研究表明,NGS在新生儿惊厥病因精准诊断中可发挥关键作用。

2.5 NGS在其他新生儿遗传性疾病精准诊断中的应用 除畸形、遗传代谢性疾病、免疫缺陷疾病等疾病外,NGS在其他新生儿遗传性疾病的精准诊断中也发挥着重要作用。新生儿脑病是一种多病因的异质性疾病。Yang等^[41]通过WES技术在366例新生儿脑病患儿中发现43例患儿存在P/LP变异,随访发现基因诊断阳性患儿的死亡率和发育迟缓频率高于基因诊断阴性患儿,该研究结果为后续精准治疗提供了重要的遗传学依据。新生儿迁延性黄疸与多种生理病理因素相关,其病因鉴别诊断广,临床诊治困难。Xiao等^[42]报告NGS有助于识别新生儿迁延性黄疸的遗传性病因,从而有效指导临床制订治疗策略,避免不必要的手术探查,改善患儿预后。上述研究表明,NGS有助于新生儿遗传性疾病的精准诊断,为后续精准治疗奠定基础。

3 NGS在新生儿遗传性疾病诊断应用中的挑战

3.1 伦理及隐私问题 随着NGS的广泛使用,其遗传数据伦理及隐私问题引起广泛关注。NGS可揭示家族遗传倾向及个人遗传信息。例如,通过新生儿基因筛查可发现部分成人期起病的疾病,该类疾病的发病风险是否应明确告知家属值得进一步探讨。虽然筛查结果在一定程度上可使得携带者得到及早预防干预,但其所造成的心理压力也不可忽略。BabySeq项目团队对参与检测的患儿父母进行调查,结果显示,超过半数的患儿父母担心基因歧视问题^[43]。此外,基因检测获得不确定性的结果(临床意义未明变异等)可增加患儿家属的焦虑。因此,在基因检测流程中,需要始终秉持不伤害、尊重、公平的原则^[44]。

3.2 成本及时间限制 随着技术的进步,降低了NGS的检测成本。基于检测基因的覆盖范围,NGS的检测价格从千元至万元不等。即便如此,费用问题仍是限制其进一步推广的重要因素。此外,部分基因检测耗时数月,难以满足临床快速诊断需求。虽然目前快速基因组测序已在有条不紊地开展,并展现出良好的检测效能^[45],但是费用较高,部分家庭难以承担。国内有学者通过优化WGS检测流程,减少测序深度,从而降低使用测序价格,一定程度上可解决目前的成本困境^[46]。相信随着未来技术的进步,测序成本将会进一步降低,使其具有物美价廉优势。

3.3 技术和质量问题 NGS检测分析过程存在多个步骤,不同步骤由不同专职人员负责。从最初样本提取至最终的报告解读,需要全流程标准化管理。目前不同检测项目存在不同的文库构建方法,手工步骤多,自动化水平低,容易存在纰漏。遗传检测数据量庞大,海量的序列信息高度依赖后续生物信息学分析,但是目前各实验室分析流程存在差异,获得结果也可能大相径庭。此外,不同分析人员、数据库及软件的更新都可能影响结果。最终的结果解读需要依赖专业人员,但部分遗传解读人员欠缺临床实践经验,可能会忽视部分重要的临床表型。有研究纳入423例遗传性视网膜病变患者进行二次分析,结果显示,有56%的初次基因结果阴性的患者存在遗传学病因^[47]。这表明精准的基因检测结果需要依赖实验室及临床高度密切配合。

4 小结与展望

新生儿遗传性疾病临床表现复杂多样,对于此类疾病的诊治,传统医学模式存在明显的困难。近年来,NGS的发展极大促进了新生儿遗传性疾病的诊断。随着遗传性疾病防治网络的构建、临床大数据

决策系统的开发和分子致病机制研究的深入,未来新生儿遗传性疾病的精准筛查、精准诊断会进一步推广普及,造福广大患儿。

参 考 文 献

- [1] 过其祥,刘云鹏,朱珈震,等.基于Orphanet数据库的中国罕见病界定及累积时点患病率测算[J].中国新药杂志,2025,34(1):6-11.
- [2] 肖慧,杨琳,周文浩.NICU面临的新挑战:多组学驱动的精准确诊如何落地临床[J].精准医学杂志,2023,38(1):1-4.
- [3] 肖非凡,周文浩.新生儿常见多发畸形的遗传特征[J].中国实用儿科杂志,2022,37(4):261-264.
- [4] Yang L, Liu X, Li ZX, et al. Genetic aetiology of early infant deaths in a neonatal intensive care unit [J]. J Med Genet, 2020, 57(3): 169-177.
- [5] 董欣然,周文浩.中国新生儿基因组计划:罕见病基因型与表型队列研究的新进展[J].罕见病研究,2024,3(3):280-287.
- [6] Xiao H, Zhang JT, Dong XR, et al. Secondary genomic findings in the 2020 China Neonatal Genomes Project participants [J]. World J Pediatr, 2022, 18(10): 687-694.
- [7] Wojcik MH, Lemire G, Berger E, et al. Genome sequencing for diagnosing rare diseases [J]. N Engl J Med, 2024, 390(21): 1985-1997.
- [8] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. N Engl J Med, 2014, 370(25): 2408-2417.
- [9] Lu JT, Campeau PM, Lee BH. Genotype-phenotype correlation--promiscuity in the era of next-generation sequencing [J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 593-596.
- [10] Kingsmore SF, Wright M, Olsen L, et al. Genome-based newborn screening for severe childhood genetic diseases has high positive predictive value and sensitivity in a NICU pilot trial [J]. Am J Hum Genet, 2024, 111(12): 2643-2667.
- [11] Kiewiet G, Westra D, de Boer EN, et al. Future of Dutch NGS-based newborn screening: exploring the technical possibilities and assessment of a variant classification strategy [J]. Int J Neonatal Screen, 2024, 10(1): 20.
- [12] Nallamilli B, Chaubey A, Valencia CA, et al. A single NGS-based assay covering the entire genomic sequence of the DMD gene facilitates diagnostic and newborn screening confirmatory testing [J]. Hum Mutat, 2021, 42(5): 626-638.
- [13] Shubina J, Tolmacheva E, Maslennikov D, et al. WES-based screening of 7,000 newborns: a pilot study in Russia [J]. Hum Genet and Genomics Adv, 2024, 5(4): 100334.
- [14] Ross LF, Clayton EW. Ethical issues in newborn sequencing research: the case study of BabySeq [J]. Pediatrics, 2019, 144(6): e20191031.
- [15] Smedley D, Smith KR, Martin A, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care--preliminary report [J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1868-1880.

- [16] Ziegler A, Koval-Burt C, Kay DM, et al. Expanded newborn screening using genome sequencing for early actionable conditions[J]. *JAMA*, 2025, 333(3):232-240.
- [17] Xiao F, Yan K, Wang H, et al. Protocol of the China Neonatal Genomes Project: an observational study about genetic testing on 100,000 neonates[J]. *Pediatr Med*, 2021, 4(28):21-29.
- [18] Huang XW, Wu DW, Zhu L, et al. Application of a next-generation sequencing (NGS) panel in newborn screening efficiently identifies inborn disorders of neonates[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):66.
- [19] Tong F, Wang J, Xiao R, et al. Application of next generation sequencing in the screening of monogenic diseases in China, 2021: a consensus among Chinese newborn screening experts[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(4):235-242.
- [20] Hodson R. Precision medicine [J]. *Nature*, 2016, 537(7619):S49.
- [21] Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes[J]. *Nature*, 2009, 461(7261):272-276.
- [22] Yang YP, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(16):1502-1511.
- [23] Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases[J]. *NPJ Genom Med*, 2018, 3:16.
- [24] 黎籽秀, 刘博, 徐凌丽, 等. 高通量测序数据分析和临床诊断流程的解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(1):19-24.
- [25] 黎籽秀, 刘博, 杨琳, 等. 高通量测序数据分析和临床诊断流程对新生儿多发畸形候选变异的筛选准确性研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(1):25-28.
- [26] Wang HJ, Xiao FF, Dong XR, et al. Diagnostic and clinical utility of next-generation sequencing in children born with multiple congenital anomalies in the China Neonatal Genomes Project[J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(4):434-444.
- [27] Wang HJ, Xiao FF, Qian YY, et al. Genetic architecture in neonatal intensive care unit patients with congenital heart defects: a retrospective study from the China Neonatal Genomes Project[J]. *J Med Genet*, 2023, 60(3):247-253.
- [28] Xiao FF, Wu BB, Dong CB, et al. Genetic spectrums and clinical profiles of critically ill neonates with congenital auricular deformity in the China Neonatal Genomes Project[J]. *Hum Genet*, 2023, 142(12):1737-1745.
- [29] 杨琳, 王慧君, 吴柏林, 等. Ion Torrent PGM™平台在儿童遗传性疾病诊断中应用初探[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(3):210-215.
- [30] Adhikari AN, Gallagher RC, Wang YQ, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism[J]. *Nat Med*, 2020, 26(9):1392-1397.
- [31] Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the pediatric immunology working group (API)[J]. *J Clin Immunol*, 2023, 43(5):965-978.
- [32] Boyarchuk O, Yarema N, Kravets V, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: the results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:999664.
- [33] Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC newborn screening followed by next-generation sequencing for severe combined immunodeficiency in Japan[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(8):1696-1707.
- [34] Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, et al. Targeted NGS: a cost-effective approach to molecular diagnosis of PIDs[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:531.
- [35] Sun J, Yang L, Lu Y, et al. Screening for primary immunodeficiency diseases by next-generation sequencing in early life[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(5):e1138.
- [36] Yan K, Cheng G, Zhou W, et al. Incidence of neonatal seizures in China based on electroencephalogram monitoring in neonatal neurocritical care units [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7):e2326301.
- [37] Fang C, Yang L, Xiao F, et al. Genotype and phenotype features and prognostic factors of neonatal-onset pyridoxine-dependent epilepsy: a systematic review[J]. *Epilepsy Res*, 2024, 202:107363.
- [38] Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era[J]. *Genome Med*, 2015, 7(1):91.
- [39] Yang L, Kong YT, Dong XR, et al. Clinical and genetic spectrum of a large cohort of children with epilepsy in China [J]. *Genet Med*, 2019, 21(3):564-571.
- [40] Oates S, Tang S, Rosch R, et al. Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360° evaluation [J]. *NPJ Genom Med*, 2018, 3:13.
- [41] Yang L, Chen X, Liu X, et al. Clinical features and underlying genetic causes in neonatal encephalopathy: a large cohort study[J]. *Clin Genet*, 2020, 98(4):365-373.
- [42] Xiao TT, Wang J, Wang HJ, et al. Aetiology and outcomes of prolonged neonatal jaundice in tertiary centres: data from the China Neonatal Genome Project [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 108(1):57-62.
- [43] Pereira S, Robinson JO, Gutierrez AM, et al. Perceived benefits, risks, and utility of newborn genomic sequencing in the Baby Seq project[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(Suppl 1):S6-S13.
- [44] la Marca G, Carling RS, Moat SJ, et al. Current state and innovations in newborn screening: continuing to do good and avoid harm[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(1):15.
- [45] Wu BB, Kang WQ, Wang YY, et al. Application of full-spectrum rapid clinical genome sequencing improves diagnostic rate and clinical outcomes in critically ill infants in the China neonatal genomes project [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(10):1674-1683.
- [46] 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.
- [47] Stephenson KAJ, Zhu JL, Dockery A, et al. Clinical and genetic re-evaluation of inherited retinal degeneration pedigrees following initial negative findings on panel-based next generation sequencing[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):995.

(收稿日期:2025-01-07 修回日期:2025-03-17)