

Shwachman-Diamond 综合征胎儿的基因型与表型分析

舒青青¹ 吴轲^{2,3*} 李笑⁴ 温汉英¹

(1. 衢州市妇幼保健院 产前诊断中心, 浙江 衢州 324000; 2. 衢州市妇幼保健院 检验科, 浙江 衢州 324000; 3. 衢州市妇幼保健院 产前诊断实验室, 浙江 衢州 324000; 4. 衢州市妇幼保健院 超声科, 浙江 衢州 324000)

【摘要】 目的 分析 Shwachman-Diamond 综合征胎儿的基因型与表型。方法 孕妇, 28 岁, 孕 23 周, 超声显示胎儿胸腔和腹腔见游离液性暗区, 局部肠管回声增强, 心室强光点, 胎儿未见生长发育异常。对胎儿及其父母行家系全外显子组测序分析(whole-exome sequencing, WES)。以“SBDS 基因, 产前诊断”为检索词, 检索中国知网、万方数据库、PubMed、OMIM、ClinVar 数据库(建库至 2023 年 5 月), 选取 SBDS 基因变异相关的 Shwachman-Diamond 综合征胎儿基因型和表型资料完整的文献。结果 WES 发现胎儿携带 SBDS 基因纯合致病变异(NM_016038.4)c.258+2T>C。胎儿及其父母 Sanger 测序验证结果与 WES 结果一致。使用综合基因组浏览器(integrative genomic viewer, IGV)软件对该病例的 SBDS 基因和 SBDSP1 基因区域的测序数据 bam 文件进行可视化查验, 相应的 reads 未发现错误比对。检索符合条件的英文文献有 3 篇, 中文文献 1 篇, 共报道 5 例胎儿。结论 报道一例 SBDS 基因致病变异相关的 Shwachman-Diamond 综合征胎儿。对文献进行复习, 总结 Shwachman-Diamond 综合征胎儿的基因型与临床表型, 帮助临床医师提高对该类型疾病的鉴别诊断和遗传咨询能力。短读长低深度的 WES 识别 SBDS 基因变异的准确性不高, 必要时查验 bam 文件。

【关键词】 Shwachman-Diamond 综合征; SBSD 基因; 产前诊断

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Analysis of genotypes and phenotypes in fetuses with Shwachman-Diamond syndrome

Shu Qingqing¹, Wu Ke^{2,3}, Li Xiao⁴, Wen Hanying¹

¹Prenatal Diagnosis Center, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China; ²Department of Laboratory Medicine, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China; ³Laboratory of Prenatal Diagnosis Center, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China; ⁴Ultrasonic Department, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the genotypes and phenotypes of the pedigree with SBDS variants related Shwachman-Diamond syndrome. **Methods** The ultrasound of the 28-year-old pregnant woman at 23 weeks of gestation showed dark areas of free fluid in the thoracic and abdominal cavity, local intestinal echo enhancement, and bright spots in the ventricles of the fetus. No fetal growth and development abnormalities were found. Trio-whole-exome sequencing (trio-WES) was applied. A literature search with “SBDS gene” as the key word was conducted. Literature about clinical data and genetic features of patients with SBDS gene variants was summarized and reviewed. **Results** A homozygous pathogenic

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.04.008

* 通信作者: 吴轲, Email: 754299058@qq.com

SBDS (NM_016038.4) variant c.258+2T>C was found in the fetus. The results of Sanger sequencing of the fetus and its parents were consistent with WES. The integrative genomic viewer (IGV) software was used to visualize the bam file of *SBDS* gene and *SBDSP1* gene region, and no misalignment of reads was found. Only four literature about fetuses with *SBDS* variants have been reported till now after literature review. **Conclusion** We reported a fetus with an *SBDS* gene variant related Shwachman-Diamond syndrome. The literature was reviewed to summarize the genotypes and clinical phenotypes. We hoped to help clinicians improve the ability of differential diagnosis and genetic counseling. The accuracy of short-read and low-depth WES in identifying *SBDS* gene variants is not high enough, so bam files should be checked if necessary.

【Key words】 Shwachman-Diamond syndrome; *SBDS* gene; prenatal diagnosis

Shwachman-Diamond 综合征 (Shwachman-Diamond syndrome, SDS) 是一种常染色体隐性遗传病,是仅次于囊性纤维化,导致胰腺外分泌功能不全的第二个常见疾病。1964年, Bodia 等^[1]首次描述 SDS 临床表现;同年11月, Shwachman 等^[2]也对此疾病进行报道。SDS 主要表现为胰腺外分泌功能障碍、骨骼异常、骨髓功能障碍,此外还有心脏异常、免疫功能障碍、血液系统疾病、认知障碍等。迄今为止,国外共报道了200例余 SDS 患者^[3],中位诊断年龄为13.8个月(0~35.6岁)^[4]。90%的 SDS 与 *SBDS* 基因致病变异相关^[5]。截止2023年5月底, HGMD 数据库 (Human Gene Mutation Database) 共收录 *SBDS* 基因变异100个。目前尚未见关于 SDS 胎儿基因型和表型的国内外文献报道。本研究应用全外显子组测序技术 (whole exome sequencing, WES) 对一例超声提示多种软指标异常的胎儿进行基因分析,并总结 SDS 胎儿的基因型和临床表型,旨在帮助临床医师提高对该类型疾病的鉴别诊断和遗传咨询能力,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇,28岁,孕2产1,平素月经规律,非近亲结婚,孕期体健,无化学物质、农药、放射性物质、毒物等接触史,无遗传病家族史;丈夫表型正常,无相关疾病家族史。孕23周,四维超声显示(见图1)胎儿胸腔和腹腔见游离液性暗区,胎儿局部肠管回声增强,胎儿左右心室强光点各1枚,生长发育无明显异常。孕28周,复查超声显示胎儿胸腔腹未见游离液性暗区,但仍见胎儿局部肠管回声增强和左

右心室强光点,胎儿股骨、肱骨长度符合孕周大小,胎儿无明显结构异常,胎儿生长发育无明显异常。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及 DNA 提取 该孕妇符合产前诊断指征,签署知情同意后,于孕24周,在B超引导下经腹羊膜腔穿刺,无菌抽取30 ml 羊水,用于常规染色体核型分析、染色体微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA) 和 WES 分析。同时父母各抽取外周血2 ml,提取DNA。该研究获得衢州市妇幼保健院的伦理批准 (LW-2023007),获得了先证者父母提供的书面知情同意书。

1.2.2 染色体核型分析 羊水细胞染色体核型分析采用双人双线法接种收获羊水细胞,具体步骤为羊水1500 r/min 离心10 min,无菌操作弃上清液,余0.5 ml左右沉淀,加入羊水培养基,制成细胞悬液,后分别涂抹于3个原位培养盒的载玻片上,接种后置于37℃、5% CO₂ 培养箱,静止培养7天。培养后制片采用G显带技术,按照人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN2016) 标准进行核型分析,在不同集落中,计数15个分散好、中等长度的中期分裂相染色体,分析5个以上核型,染色体核型嵌合则加大计数至50个。抽取胎儿父母外周血进行核型分析以确定异常结构染色体来源,对行羊水染色体核型检测的孕妇进行妊娠追踪随访。

1.2.3 染色体微阵列检测 (chromosomal microarray analysis, CMA) 采用 CMA 检测试剂盒 (Affymetrix CytoScan HD, 美国) 进行基因组 DNA 的提取、消化、扩增、纯化、杂交、洗涤与扫描,用 ChAS 软件 (Chromosome Analysis Suite, 美国

Affymetrix 公司)对检测结果进行分析^[6]。同时进

行 STR 连锁分析排除羊水细胞 DNA 受母源污染。

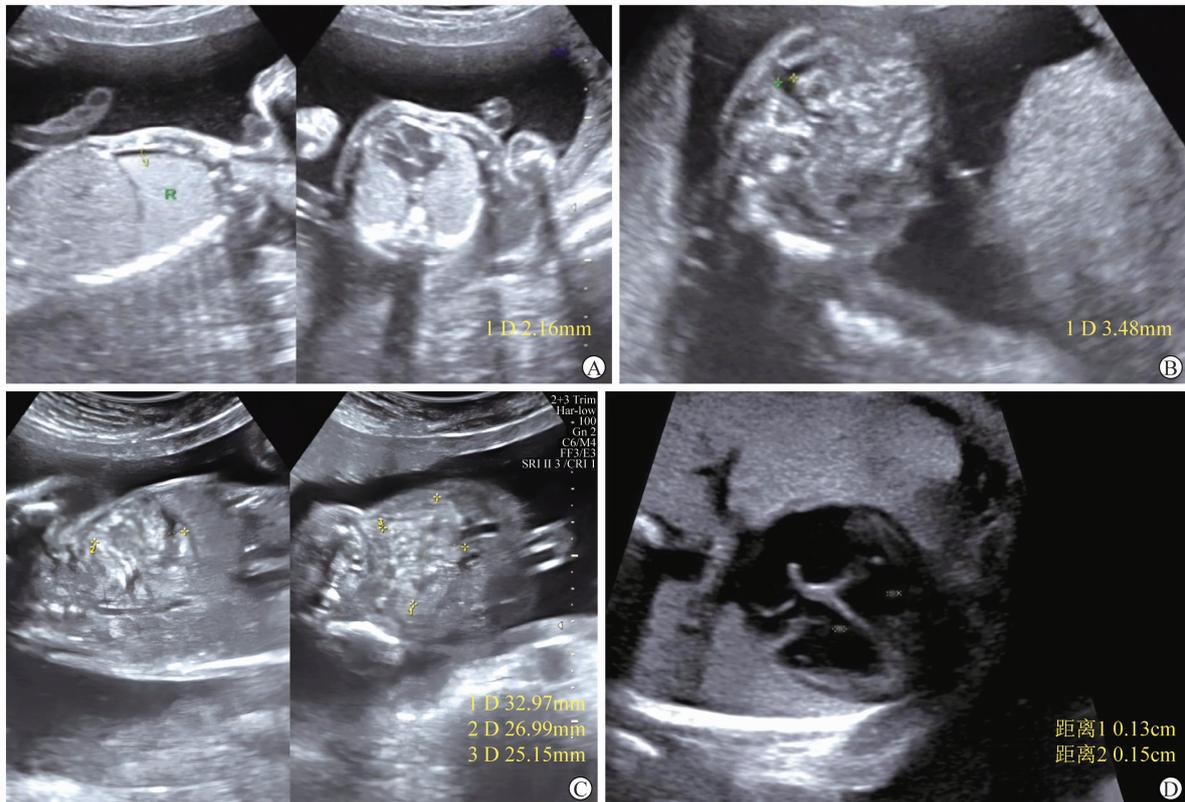


图1 病例的四维超声影像

A:胎儿胸腔游离液性暗区(2.16 mm);B:胎儿腹腔游离液性暗区(3.48 mm);C:胎儿局部肠管回声增强(32.97 cm×26.99 cm×25.15 cm);D:胎儿左右心室强光点各1枚(0.13 cm,0.15 cm)。

1.2.4 全外显子组测序 对胎儿及其父母进行 trio-WES 检测,采用 IDT 公司 xGen[®] Exome Research Panel v2.0 捕获探针与 gDNA 文库序列进行液体杂交,将目标区域 DNA 片段进行富集,构建全外显子文库,通过华大智造公司 DNBSEQ-T7 测序仪进行高通量测序,目标序列测序覆盖度不低于 99%,平均深度为 120×,所有区域均达到了>20×的覆盖度,按照遗传病二代测序数据分析流程,分析与患者表型相关的基因组数据^[7]。

1.2.5 Sanger 测序验证 提取孕妇外周血 DNA 和羊水细胞 DNA,Sanger 测序验证变异位点。按照以下条件进行 PCR 扩增:2x KAPA 2G Fast Hot Start Ready Mix 10 μl,10 μmol 正反引物各 1 μl,DNA 2 μl,ddH₂O 6 μl;PCR 反应条件为 95℃预变性 3 min;95℃变性 30 s,60℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,按此进行 30 个循环,最后 72℃延伸 10 min,经 ABI 3730XL 测序仪进行测序。

1.2.6 变异位点的致病性分析 基因变异的致病

性评级按美国医学遗传学与基因组学学会(American college of medical genetics and genomics, ACMG)的序列变异解读标准和指南(2015 版)判断变异位点的致病性^[8]。

1.2.7 文献检索 以“SBDS 基因”“产前诊断”“胎儿”为检索词,检索中国知网、万方数据库、PubMed、OMIM、ClinVar 数据库(建库至 2023 年 5 月),获得 Shwachman-Diamond 综合征胎儿基因型和表型资料完整的文献。

2 结果

2.1 染色体核型分析与 CMA 胎儿染色体核型与 CMA 检测未见明显异常。

2.2 WES 测序 检测出胎儿存在 SBDS 基因(NM_016038.4)c.258+2T>C 纯合变异,父母为杂合变异。

2.3 Sanger 测序验证 胎儿与父母的 Sanger 测序验证结果与全外显子组测序结果一致(图 2)。

2.4 变异的致病性分析 根据 ACMG 的遗传变异分类标准与指南,将 c. 258+2T>C 纯合变异判定为致病变异(PVS1 + PS4_Strong + PM2_Supporting)。
 ①PVS1:c. 258+2T>C 为剪接位点变异,属于功能缺失性变异,该变异位于第 2 号内含子(共 5 个外显子)。RNA 剪接实验表明,该变异会使得 SBDS 基因第 2 号外显子末端 8 bp 缺失,导致蛋白编码序列提前终止(84Cfs3)^[9]。
 ②PS4_Strong:该变异位点在患病人群中的出现频率要显著高于对照人群。约 8% 的 SBDS 基因相关的 SDS 患者存在 c. 258+2T>C 纯合变异^[10]。
 ③PM2_Supporting:在 gnomAD 东亚人群频率数据库中,c. 258+2T>C 杂合位点变异频率为 0.5175%,纯合位点变异频率为 0;在 ExAC 东亚人群频率数据库中,c. 258+2T>C 杂合位点变异频率为 0.5319%,纯合位点变异频率为 0。

2.5 妊娠结局 此例胎儿诊断为 Shwachman-Diamond 综合征。经遗传咨询、知情同意后,孕妇于 29 周终止妊娠,并拒绝对胎儿做进一步遗传学检测。

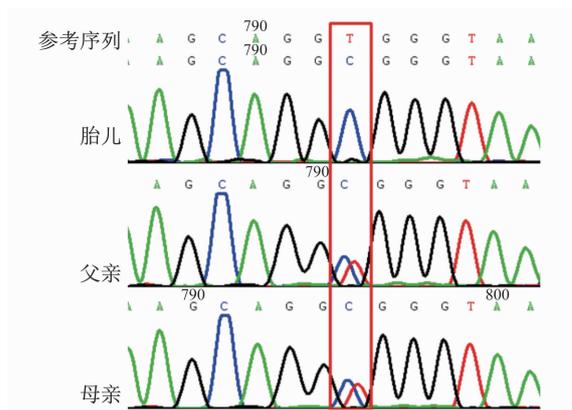


图 2 胎儿与父母的 Sanger 测序验证结果:父母为杂合变异,胎儿为纯合变异

2.6 文献检索结果 符合检索条件英文文献仅 3 篇,中文文献 1 篇,共报道 5 例胎儿。本文对 SDS 胎儿基因型和表型总结见表 1。

表 1 SDS 胎儿的 SBDS 基因型与表型

参考文献	Todorovic-Guid et al. (2006) ^[11]	Beşer et al. (2014) ^[12]	Capasso et al. (2016) ^[13]	李嘉璇等 (2023) ^[14]	本病例
SBDS 基因变异位点 (NM_016038.4)	c. 258+2T>C 纯合变异	c. 258+2T>C c. 183_184delinsCT 复合杂合变异	c. 258+2T > C c. 107delT 复合杂合变异	c. 258+2T > C c. 624+1G>A 复合杂合变异	c. 258+2T > C 纯合变异
国籍	NA	土耳其	意大利	中国	中国
性别	男性	女性	NA	NA	NA
胎儿表型	胎儿宫内生长迟缓、骨骼发育不良(四肢短、胸廓窄)(孕 36 周出生)	胎儿宫内生长迟缓,胎儿上、下肢短小(孕 20 周)	单绒毛膜双羊膜双胞胎表现为早期宫内生长受限、胸廓发育不良、肢体短小、肠管回声增强(孕 20 周)	胎儿宫内生长受限、小脑蚓部发育不良、胎儿左足脚趾异常(孕 23 周)	胎儿胸腔和腹腔见游离液性暗区,胎儿局部肠管回声增强,胎儿左右心室强光点(孕 23 周)
结局	36 周出生,于 2 个月死于脓毒症、难治性全血细胞减少	NA	双胞胎分别于出生后第 133 天和第 173 天死于严重的呼吸窘迫	孕 29 周终止妊娠	孕 29 周终止妊娠

3 讨论

目前研究发现 SDS 与 SBDS(常染色体隐性遗传模式)、SRP54(常染色体显性遗传模式)^[15]、DNAJC21(常染色体隐性遗传模式)^[16]、EFL1(常染色体隐性遗传模式)^[17]等四个基因的致病变异相关,约 90% 的 SDS 是由 SBDS 基因的致病变异引起^[5]。SBDS 基因(OMIM * 607444)与 SDS1 型相关(Shwachman-Diamond syndrome 1, SDS1)(OMIM # 260400)。2003 年,Boocock 等^[8]通过连锁分析,

首先在染色体 7q11 区域发现 SDS 密切相关的基因 SBDS。SBDS 基因位于染色体 7q11.21,共有 5 个外显子(NM_016038.4),cDNA 全长为 1613 bp。SBDS 基因编码核糖体成熟蛋白 SBDS(ribosome maturation protein SBDS),该蛋白由 250 个氨基酸残基组成(UniProtKB -Q9Y3A5)。SBDS 蛋白是成熟核糖体组装和蛋白质合成所必需的。与 EFL1 蛋白一起,触发 EIF6 从细胞质的 60S 前核糖体中释放,从而通过 80S 核糖体的组装和 EIF6 再循环到细胞核来激活核糖体的翻译能力^[18]。SBDS 蛋白还在细胞抵抗应激,细胞对 DNA 损伤的反应,细胞增

殖中发挥作用^[19]。研究发现,SBDS 基因敲除导致细胞有丝分裂异常,促进了细胞凋亡增加^[20]。因此在携带 SBDS 基因致病变异的患者中,发现破骨细胞和成骨细胞数量减少、类骨细胞数量减少、全身性骨代谢受损、骨量和矿物质密度低、骨质疏松症的周转率降低^[21]。

在北美,SDS 新生儿发生率约为囊性纤维化的 1/20,约 1/77 000^[22]。目前尚无中国人群的 SDS 发病率报道。SDS 主要的临床表现为胰腺外分泌功能不全、血液系统异常(中性粒细胞减少症最常见)、生长发育迟缓、骨骼发育异常、肝肿大和转氨酶升高、认知功能障碍、行为异常,此外还可见鱼鳞病、牙齿发育迟缓、先天性垂体功能低下、糖尿病、生长激素缺乏症、以及心脏、胃肠道、泌尿系统等异常^[9]。SDS 临床范围很广,在个体之间存在差异。SDS 新生儿一般没有特殊表型;更常见的是,SDS 在婴儿期表现为发育不良,继发于胰腺外分泌功能障碍。致命性的早期临床表现有急性危及生命的感染、严重骨髓衰竭^[23]、再生障碍性贫血、胸腔受限导致的窒息性胸腔营养不良^[24]。2011年,SDS 诊断和治疗共识指南草案指出 SDS 临床诊断标准为特定谱系的血细胞减少(最常见的是中性粒细胞减少)和胰腺外分泌功能障碍的同时存在^[25]。多达 90% 的 SDS 患者存在典型的三联症(中性粒细胞减少症,外分泌胰腺功能不全和骨骼异常)^[14]。

最常见的 SBDS 基因致病变异为 c. 258+2T>C 和 c. 183_184delinsCT,中国人群携带这两个变异的频率为 1.19%^[26]。Cipolli 等^[27] 研究中,携带 c. 258+2T>C、c. 183_184delinsCT 复合杂合变异的 SDS1 患者和 c. 258+2T>C 纯合变异的 SDS1 患者比例分为 57.5%(61/106)和 8.5%(9/106)。在 Thompson 等^[3] 研究中,携带 c. 258+2T>C、c. 183_184delinsCT 复合杂合变异的 SDS1 患者比例约为 78%(25/32)。Thompson 等对 47 例 SDS 患者的 SBDS 基因型与表型的关联性进行研究,发现 100%(45/45) SDS 患者具有中性粒细胞减少症,95.3%(41/43) 患者表现为胰腺外分泌功能不全,80.6%(29/36) 患者出现骨骼发育异常,58.8% 患者表现为生长发育迟缓(20/34),认为不同的 SBDS

基因型引起的临床表型没有显著性差异,临床表型也存在异质性。

尽管目前已报道了 300 例余 SDS 患者,但 SDS 胎儿的临床表型鲜有报道。本文总结了国内外文献报道的 6 例 SDS 胎儿基因型和表型(表 1),最常见的变异为 c. 258+2T>C,最主要的临床表型为胎儿宫内发育迟缓(5/6),胎儿骨骼发育不良(5/6),胎儿肠管回声增强(2/6)等,其中三例胎儿出生后,因脓毒症、难治性全血细胞减少、严重的呼吸窘迫而死亡。由此可见,本文得出结论与 Thompson 等相似,SDS 胎儿 SBDS 基因型与表型的关联性也未见明显差异,SDS 胎儿部分表型与儿童或成人 SDS 患者相似,如骨骼发育异常、生长发育迟缓,可预示出生后临床表型发展方向。同时 SDS 胎儿临床表型及严重程度均存在多样性。本例胎儿与 Todorovic-Guid 报道的胎儿携带相同的基因变异,但其表型完全不一致。本例胎儿仅提示多项超声软指标异常。胎儿局部肠管回声增强是非特异性超声征象,可能与胎粪性肠梗阻、胎儿腹膜炎、胎儿宫内感染、胎儿染色体异常相关^[28]。胎儿胸腹腔积液属于胎儿水肿,发病因素很多,主要与心血管系统、消化系统、骨骼系统、造血系统、泌尿系统等异常有关^[29]。多数学者认为心室内强回声光点是心室腱索或者乳突肌的微小钙化灶。孤立性心室强光点不会增加胎儿不良妊娠结局的风险,但同时合并其他超声软指标异常或结构异常时,胎儿染色体异常及心脏畸形的风险增加^[30]。上述胎儿超声软指标异常,可能预示胎儿出生后存在肠道系统、骨骼系统、造血系统、心脏等异常,与目前报道的儿童或成人 SDS 患者可能具有相似的临床表型。在终止妊娠前,此例胎儿尚未出现特征性的宫内发育迟缓和骨骼发育不良,考虑为临床表型的表现度差异和基因变异的外显率差异,或胎儿发育尚早,临床表型可能未全部显现出来。随着胎儿发育或出生,出现骨骼发育异常、胰腺外分泌功能不全、中性粒细胞减少的风险较大。与孕妇及家属充分沟通相关风险后,孕妇知情同意,选择终止妊娠。

WES 利用序列捕获或者靶向技术将外显子序列富集后再进行高通量测序,具有高通量、高分辨率

和高灵敏度等优点,但假基因的存在对基于短读长的高通量测序技术造成挑战,例如识别 *SBDS* 基因变异。*SBDSP1* (*SBDS pseudogene 1*) 基因是与 *SBDS* 高度同源 (~97%) 的假基因,位于 *SBDS* 末

端附近(即染色体 7q11.23),共 5 个外显子(无编码蛋白功能),转录本全长为 1626 bps (ENST00000702913.1),其转录的长链非编码 RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)在结直肠

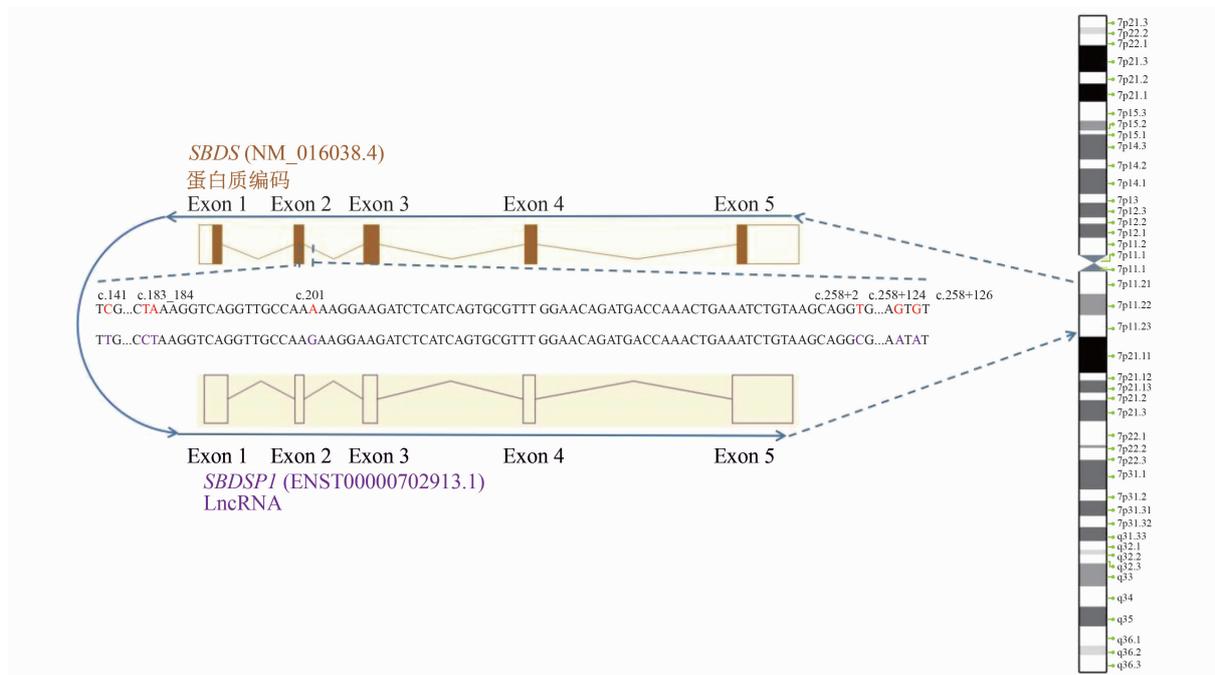


图 3 *SBDS* 和 *SBDSP1* 的 2 号外显子高度同源的基因组序列示意图

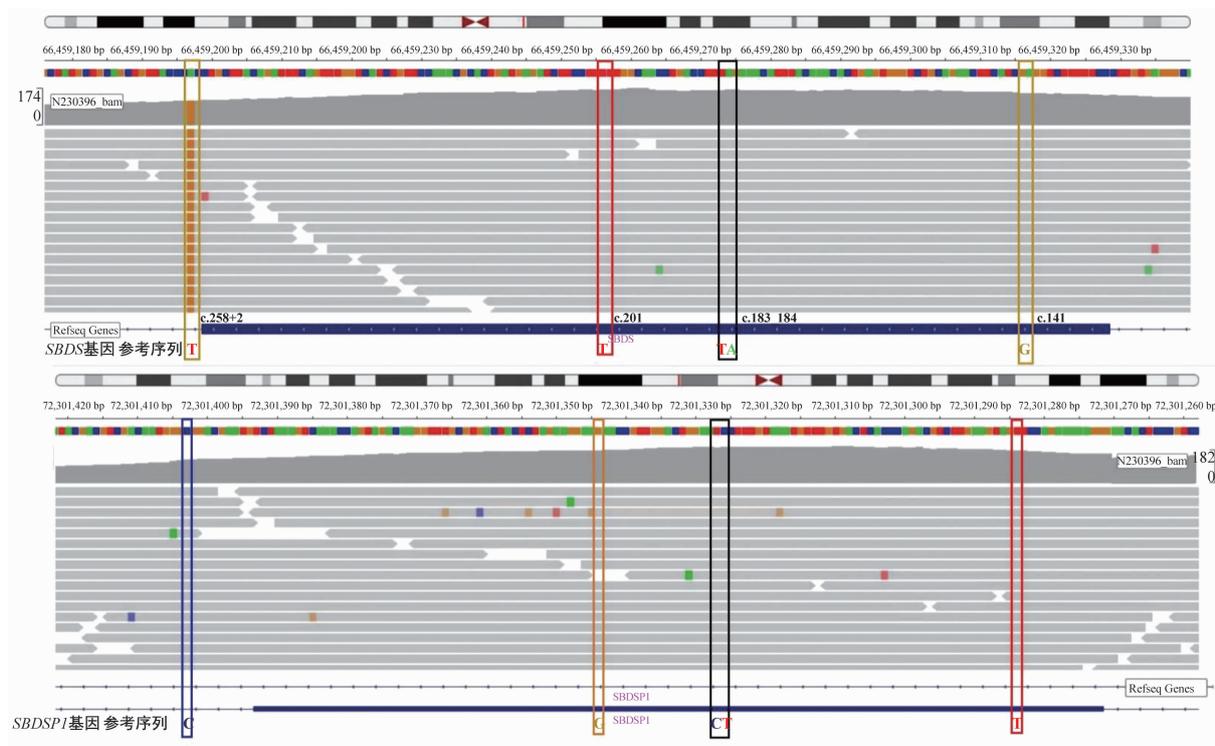


图 4 IGV 软件对 *SBDS* 基因区域(chr7:66,459,180-66,459,330)和 *SBDSP1* 基因区域(chr7:72,301,260-72,301,420) 的测序数据 bam 文件可视化查验(参考基因组 GRCh37/hg19 版本)

癌细胞的生长、侵袭中发挥重要作用^[31]。例如, *SBDS* 和 *SBDSP1* 的 2 号外显子序列高度同源, 仅有 7 个碱基差异 (如图 3), 因此基于短读长的 WES, 在生物信息学分析时候, 会使得短的同源的 *SBDS* 基因和 *SBDSP1* 基因 reads 在参考基因组序列上比对错误, 导致 *SBDS* 基因变异的假阴性和 *SBDSP1* 基因变异的假阳性。Peng 等^[32] 对 47 例 SDS 高风险的中国人, 进行短读长的 WES 检测, 而 c.258+2T>C 和 c.183_184delinsCT 变异位点的检出准确率仅为 65.8%, 25.2% 为未识别出变异位点, 7.2% 为变异位点识别错误, 1.8% 为假阳性变异。Yamada 等^[33] 报道两例利用 WES 未能准确检出 *SBDS* 基因变异的 SDS 患者, 一例为 258+2T>C 位点识别错误, 另一例未识别出 c.183_184delinsCT 位点。因此, 本研究使用综合基因组浏览器 (integrative genomic viewer, IGV) 软件对该病例的 *SBDS* 基因和 *SBDSP1* 基因区域 (主要的五个 *SBDS* 基因碱基: chr7:66,459,197-T、66,459,256-A、66,459,273-TA、66,459,316-C, 分别对应 *SBDSP1* 基因位点 chr7:72,301,403-C、72,301,344-G、72,301,326-CT、72,301,284-T) 的测序数据 bam 文件进行可视化查验, 以确认变异位点的 reads 测序深度和质量情况 (如图 4), 查验结果为 *SBDS* 基因和 *SBDSP1* 基因的 2 号外显子平均测序深度为 100× 以上, 相应的 reads 未发现错误比对。

综上, 本研究总结了 SDS 胎儿表型谱和 *SBDS* 基因变异谱, SDS 胎儿最常见的表型为宫内发育迟缓和骨骼发育异常。由于存在高度同源的假基因, 特别注意高度怀疑 SDS 患者, 短读长低深度的 WES 识别 *SBDS* 基因变异的准确性不高, 必要时查验 bam 文件。

参 考 文 献

- [1] BODIAN M, SHELDON W, LIGHTWOOD W, et al. Congenital Hypoplasia of the Exocrine Pancreas [J]. Acta Paediatr (Stockh), 1964, 53:282-293.
- [2] SHWACHMAN H, DIAMOND L K, OSKI F A, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction [J]. J Pediatr, 1964, 65(5): 645-663.
- [3] THOMPSON A S, Giri N, GIANFERANTE D M, et al. Shwachman Diamond syndrome: narrow genotypic spectrum and variable clinical features [J]. Pediatr Res, 2022, 92(6): 1671-1680.
- [4] CIPOLLI M, TRIDELLO G, MICHELETTO A, et al. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0-8 years old [J]. BMJ Open, 2019, 9(1):e022617.
- [5] BOOCOOCK G R, MORRISON J A, POPOVIC M, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman-Diamond syndrome [J]. Nat Genet, 2003, 33(1):97-101.
- [6] LEVY B, WAPNER R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis [J]. Fertil Steril, 2018, 109(2):201-212.
- [7] 孙隽, 黄颀, 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]. 中华医学遗传杂志, 2020, 37(3): 345-351.
- [8] 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): 405-423.
- [9] BOOCOOCK G R, MORRISON J A, POPOVIC M, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman-Diamond syndrome [J]. Nat Genet, 2003;33(1):97-101.
- [10] BEZZERRI V, CIPOLLI M. Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular Mechanisms and Current Perspectives [J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(2):281-290.
- [11] TODOROVIC-GUID M, KRAJNC O, MARCUN V N, et al. A case of Shwachman-Diamond syndrome in a male neonate [J]. Acta Paediatr, 2006, 95(7):892-893.
- [12] BEŞER Ö F, ÇOKUGRAS F C, ERKAN T, et al. Shwachman-Diamond syndrome with development of bone formation defects during prenatal life [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(4):e38-e40.
- [13] CAPASSO L, BORRELLI A C, CERULLO J, et al. Thoracic Hypoplasia at Birth as Presenting Feature of Shwachman-Diamond Syndrome in Twins [J]. J Pediatr Genet, 2016, 5(3):158-160.
- [14] 李嘉璇, 王玉佩, 周秉博, 等. 1 例 *SBDS* 基因变异导致 Shwachman-Diamond 综合征 1 型的遗传学分析和产前诊断 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(3):83-85, 89.
- [15] BELLANNÉ-CHANTELOT C, SCHMALTZ-PANNEAU B, MARTY C, et al. Mutations in the *SRP54* gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome [J]. Blood, 2018, 132(12):1318-

- 1331.
- [16] DHANRAJ S, Matveev A, Li H, et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Blood*, 2017, 129(11):1557-1562.
- [17] TAN S, KERMASSON L, HOSLIN A, et al. EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Blood*, 2019, 134(3):277-290.
- [18] FINCH AJ, HILCENKO C, BASSE N, et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(9):917-929.
- [19] BALL H L, ZHANG B, RICHES J J, et al. Shwachman-Bodian Diamond syndrome is a multi-functional protein implicated in cellular stress responses[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(19):3684-3695.
- [20] AUSTIN K M, GUPTA M L, COATS SA, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(4):1511-1518.
- [21] TOIVIAINEN-SALO S, M? YR? NP?? M K, DURIE PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis[J]. *Bone*, 2007, 41(6):965-972.
- [22] GOOBIE S, POPOVIC M, MORRISON J, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(4):1048-1054.
- [23] KUIJPERS T W, ALDERS M, TOOL A T, et al. Hematologic abnormalities in Shwachman Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship [J]. *Blood*, 2005, 106(1):356-361.
- [24] NISHIMURA G, NAKASHIMA E, HIROSEY, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations cause a neonatal form of spondylometaphysial dysplasia (SMD) resembling SMD Sedaghatian type[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(4):e73.
- [25] DROR Y, DONADIEU J, KOGLMEIER J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1242:40-55.
- [26] WU D, ZHANG L, QIANG Y, WANG K. Improved detection of SBDS gene mutation by a new method of next-generation sequencing analysis based on the Chinese mutation spectrum[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12):e0269029.
- [27] CIPOLLI M, TRIDELLO G, MICHELETTO A, et al. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0-8 years old[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1):e022617.
- [28] FADEN M S, BROWN R N. Hyperechogenic Fetal Bowel in the Era of Modern Ultrasound Equipment: It Is Not Only a Matter of Gain[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(9):1190-1192.
- [29] HE S, WANG L, PAN P, et al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China [J]. *AJP Rep*, 2017, 7(2):e111-e115.
- [30] 魏敏, 张剑, 刘宗谕, 等. 胎儿心室强光点与染色体及心功能相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(47):3864-3864.
- [31] SHI D, LIANG L, ZHENG H, et al. Silencing of long non-coding RNA SBDSP1 suppresses tumor growth and invasion in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85:355-361.
- [32] PENG X, DONG X, WANG Y, et al. Overcoming the Pitfalls of Next-Generation Sequencing-Based Molecular Diagnosis of Shwachman-Diamond Syndrome [J]. *J Mol Diagn*, 2022, 24(12):1240-1253.
- [33] YAMADA M, UEHARA T, SUZUKI H, et al. Shortfall of exome analysis for diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome: Mismatching due to the pseudogene SBDSP1[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(7):1631-1636.

(收稿日期:2023-07-16)

编辑:刘邓浩