

# 新发 *CHD7* 基因突变致 CHARGE 综合征的诊断分析



全文二维码

吴逊<sup>1</sup> 宋洁<sup>2</sup> 唐幂<sup>1</sup><sup>1</sup> 中南大学湘雅二医院心血管外科, 长沙 410011; <sup>2</sup> 中南大学湘雅二医院心血管内科, 长沙 410011

通信作者: 唐幂, Email: tangmi1129@163.com

**【摘要】 目的** 分析 3 例新发 *CHD7* (OMIM# 214800) 基因突变致 CHARGE 综合征 (PMID: 10590394) 患儿的临床特点和遗传学特征, 探讨靶向测序在 CHARGE 综合征研究中的应用。 **方法**

以中南大学湘雅二医院心血管外科收治的 3 例综合征型先天性心脏病 (简称先心病) 患儿为研究对象, 采用二代测序技术, 结合生物信息学工具对可能产生先天性心血管畸形 (特别是综合征型先心病) 的 445 个候选基因进行靶向测序, 并采用 Sanger 测序验证; 结合文献和表型分析, 确定相关综合征类型。

**结果** 通过基于二代测序平台下的靶向测序及筛选, 3 例患儿均存在新发的 *CHD7* 变异: c. G4516A (p. G1506S)、c. A5408G (p. Y1803C) 和 c. C4894T (p. R1632C)。通过 SIFT、PolyPhen 2、MutationTaster 软件进行生物信息学分析, 其中至少两种判定为致病, 提示 *CHD7* 变异为致病突变可能性大。结合 3 例患儿临床表现 (包括发育迟缓、智力障碍、语言障碍、精神障碍、特殊面容、骨骼四肢改变、心脏疾病等), 与既往报道的 CHARGE 综合征临床表现高度重合, 诊断为 CHARGE 综合征。 **结论** 靶向捕获技术测序能够对综合征型先心病患儿进行快速、准确和全面的检测分析, 获取可靠的遗传信息。

**【关键词】** 心脏病/先天性; 多位点测序分型; CHARGE 综合征/诊断; 突变/遗传学

**基金项目:** 湖南省自然科学基金 (2022JJ30840, 2020JJ5831)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205065-010

## Application of targeted next-generation sequencing for syndromic congenital heart defects with novel mutations in CHARGE syndrome

Wu Xun<sup>1</sup>, Song Jie<sup>2</sup>, Tang Mi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiothoracic Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; <sup>2</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Tang Mi, Email: tangmi1129@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical and genetic characteristics of three children with CHARGE syndrome (PMID:10590394) caused by *CHD7* (OMIM# 214800) gene mutation, and to explore the application of targeted sequencing in the study of CHARGE syndrome. **Methods** Genetic diagnostics were performed using a targeted next-generation sequencing panel of 445 candidate genes. New mutations were confirmed by Sanger sequencing. Three CHARGE syndrome patients were further examined with a brief review of literature. **Results** Through targeted sequencing and screening based on next-generation sequencing platform, new *CHD7* variants were found in all three patients: c. G4516A (p. G1506S), c. A5408G (p. Y1803C) and c. C4894T (p. R1632C). Through SIFT, PolyPhen 2, MutationTaster bioinformatics analysis, at least two of the analysis software identified the pathogenic mutation, indicating that the possibility of pathogenic mutation was high. Combined with the clinical manifestations of the three children, including developmental delay, intellectual disability, language disorder, mental disorder, special facial features, skeletal limb changes, heart disease and other clinical manifestations, the clinical manifestations of CHARGE syndrome were highly consistent with those reported previously, and the diagnosis of CHARGE syndrome could be made. **Conclusion** Targeted next-generation sequencing enables a rapid and accurate genetic diagnosis in syndromic congenital heart disease.

【Key words】 Heart Diseases/CN; Multilocus Sequence Typing; CHARGE Syndrome/DI; Mutation/GE

Fund program: Hunan Provincial Natural Foundation (2022JJ30840&2020JJ5831)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205065-010

先天性心脏病(简称先心病)指胚胎发育时期由心脏及大血管发育异常引起的解剖结构异常,新生儿发病率为0.7%~1%<sup>[1]</sup>。约1/4的先心病合并其他系统畸形(如面容畸形、四肢畸形、智力障碍、生殖畸形等),临床上称为综合征型先心病<sup>[2-3]</sup>。综合征型先心病仅通过表型和症状难以诊断,常合并多系统问题,某些症状相对隐匿而后果严重,治疗过程困难,治疗效果和预后较孤立型先心病差。遗传因素是综合征型先心病的重要病因,快速、准确和全面的基因诊断对于先心病的治疗及预防至关重要。综合考虑检测时间、经济效益和临床需求,基于二代测序平台的高通量靶向测序更针对疾病本身的准确诊断,以便进一步治疗。该方法将与疾病高度可疑的致病基因或基因组区域定制成特异性探针,与基因组DNA在序列捕获芯片进行杂交,将目标基因组区域的DNA片段进行富集后,再利用第二代测序技术进行基因诊断<sup>[4]</sup>。目前主要应用于肿瘤、代谢性疾病、心肌病和生殖系统疾病等领域,但综合征型先心病的相关报道较少<sup>[5]</sup>。

CHARGE综合征是综合征型先心病的一种,是一类可出现眼残缺(coloboma)、心脏缺损(heart disease)、后鼻孔闭锁(atresia choanae)、生长发育迟缓(retardation)、性腺发育不良(genital hypoplasia)、耳畸形(ear abnormalities)的疾病<sup>[6]</sup>。导致该疾病的主要原因是位于染色体8q12上的CHD7(chromodomain helicase DNA-binding protein 7)基因发生杂合突变<sup>[7]</sup>。部分患者的表型特征较为隐匿,往往通过心脏手术才得以发现<sup>[8]</sup>。本研究旨在初步探讨靶向测序技术在CHARGE综合征诊治中的应用,以及CHARGE综合征的临床表现和基因突变特征。

## 材料与方法

### 一、临床资料

本研究获中南大学湘雅二医院伦理委员会批准(2021724)。研究对象为中南大学湘雅二医院心血管外科收治的综合征型先心病患儿。纳入标准:先心病合并心外畸形。先心病诊断标准:先心病典型病史,心前区可闻及心脏杂音,心脏彩超和CTA提示室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭、法洛

四联症等。心外畸形诊断标准:特殊五官及面部表现、生长发育障碍、精神发育异常、智力发育障碍、骨骼发育障碍、泌尿生殖系统畸形等。

### 二、研究方法

共3例患儿纳入研究,首先采用微阵列单核苷酸多态(Array-SNP)测序技术对其进行染色体分析,未发现染色体异常。通过患儿外周血提取基因组DNA(gDNA)并进行gDNA浓度及纯度测定。通过文献分析,确定445个可能产生先天性心血管畸形特别是综合征型先心病的候选基因,通过基于二代测序平台的HaloPlex(Agilent, Germany)靶向富集技术,采用SureDesign及SureCall软件(Agilent, Germany)对445个候选基因进行靶向测序<sup>[9-10]</sup>。

对阳性结果中已知变异进行查询比对:将变异结果按顺序放入单基因遗传病集中在单碱基位点分析的频率数据库Single Nucleotide Polymorphism Database(dbSNP)、International Genome Sample Resource(IGSR)、China National GeneBank DataBase(CNGBdb)、NHLBI Exome Sequencing Project(ESP)筛选已知变异,筛选未知变异。具体步骤:①将每个患者靶向测序的突变结果输入dbSNP数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)进行查询,筛选其中已知变异;②将经dbSNP数据库筛选后剩下的变异输入IGSR数据库(<http://www.1000genomes.org/>)进行查询,筛选其中已知变异;③将经IGSR数据库筛选后剩下的变异输入CNGBdb数据库(<https://db.cngb.org/>)进行查询,筛选其中已知变异;④在ESP数据库(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)中查找经CNGBdb数据库筛选后剩下的变异,去除其中同时存在于ESP的变异。

采用三种功能预测软件[①预测基因变异对疾病产生影响的MutationTaster(<http://www.mutation-taster.org/>);②预测氨基酸的改变对蛋白质功能以及个体表型影响的SIFT(<http://sift.jcvi.org/>);③通过氨基酸同源序列比对以及蛋白质空间结构对比来预测氨基酸替换是否影响蛋白结构和功能的PolyPhen-2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)]对突变功能进行生物信息学预测。按基因与疾病的关系选择合适的模式,并查看相应模式下的预测结果,如两种及以上生物信息学分析软件预

测结果提示该基因有致病性,即提示致病突变可能性大。最后采用金标准一代 Sanger 测序技术对靶向测序筛选出的可疑致病变异进行验证。

检索 PubMed、SpringerLink、Google Scholar、HGMD、中国知网、万方、维普等数据库。将筛选的可疑致病突变和其导致的综合征型先心病进行检索,关于 CHARGE 综合征的研究结果通过检索关键词“CHARGE 综合征”、“CHD7”获取。将既往文献报道结果连同本次研究发现的 3 例 CHD7 错义突变致 CHARGE 综合征患儿的遗传学特征和临床特征进行整理分析。

## 结 果

### 一、临床资料

病例 1:男,2 岁 9 个月,身高 93 cm,体重 13 kg。因“心脏杂音 2 年余”入院,主要表现为特殊面容(额前突起),眼睛较小,眼距宽,塌鼻梁,耳廓发育畸形,牙齿缺陷,大脚趾粗大,智力水平低于正常,语言能力较差,脾气暴躁。体征为胸骨左缘第 2~3 肋间可闻及粗糙连续机器样杂音。心脏彩超示动脉导管未闭。

病例 2:男,4 岁 3 个月,身高 90 cm,体重 9.5 kg,因“心脏杂音 4 年余”入院,入院体查主要表现为发育严重迟缓,面部左眼睑下垂,智力发育缺陷,言语不清,嘴唇、指趾轻度发绀,喜蹲踞,活动差。胸骨左缘第 3~4 肋间可闻及收缩期喷射样杂音。心脏彩超及心脏血管 CT 血管造影示法洛四联症、永存左上腔及先天性肺囊肿。

病例 3:男,3 岁,身高 98 cm,体重 16 kg,因“心脏杂音 2 年余”入院,面部特征主要表现为眼距宽,鼻梁发育不对称,嘴角歪斜,耳廓畸形,先天性唇腭裂(术后),轻度语言障碍,轻度智力障碍。胸骨左缘第 2~4 肋间可闻及收缩期吹风样杂音。心脏彩超示室间隔缺损合并房间隔缺损。

### 二、靶向测序结果

通过基于二代测序平台下的靶向测序及筛选,3 例患儿均存在新发的 CHD7 变异:c. G4516A(p.

G1506S)、c. A5408G(p. Y1803C) 和 c. C4894T(p. R1632C),采用“金标准”即一代 Sanger 测序技术对靶向测序结果验证无误(图 1)。

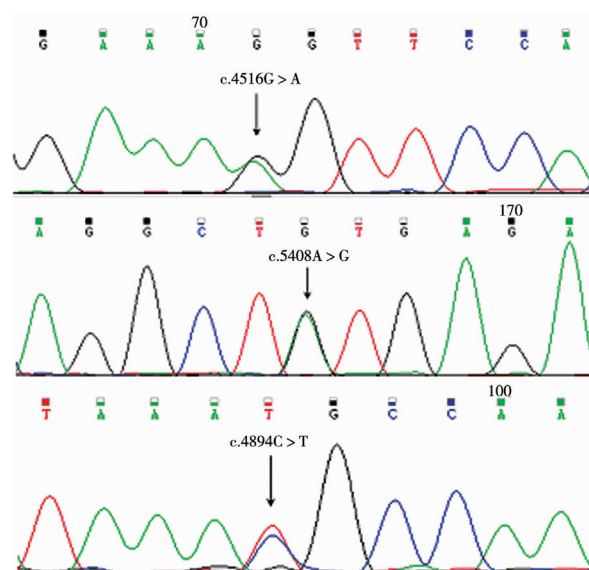


图 1 3 例新发 CHD7 基因突变致 CHARGE 综合征患儿 CHD7 杂合变异位点 Sanger 测序验证结果 注 Sanger 测序正常情况下呈单峰表现,异常则会出现两种不同颜色波形曲线的叠峰改变(箭头所示),不同颜色的峰线代表不同的碱基

Fig. 1 Three heterozygous variants were displayed on electropherogram

### 三、基因突变致病性分析

通过 SIFT、PolyPhen 2、MutationTaster 生物信息学分析,其中至少两种分析软件判定致病,提示 CHD7 变异为致病突变可能性大(表 1)。结合 3 例患儿临床表现(包括发育迟缓、智力障碍、语言障碍、精神障碍、特殊面容、骨骼四肢改变、心脏疾病等临床表现,表 2),与既往报道的 CHARGE 综合征的临床表现高度重合,诊断为 CHARGE 综合征<sup>[5-8,11-18]</sup>。

## 讨 论

CHARGE 综合征是一种综合征型先心病,因合并其他系统畸形,相较于孤立型先心病诊断困难,治疗效果及预后欠佳。遗传因素是先心病的主要致病因素,在综合征型先心病中表现更为突出。

表 1 3 例新发 CHD7 基因突变致 CHARGE 综合征患儿的 CHD7 突变生物信息学预测结果

Table 1 In silico prediction of new CHD7 variants						
病例编号	染色体	SIFT	PolyPhen 2	MutationTaster	碱基改变	氨基酸改变
1	8 号	致病	不确定	致病	G4516A	G1506S
2	8 号	致病	良性	致病	A5408G	Y1803C
3	8 号	致病	良性	致病	C4894T	R1632C



表 2 3 例新发 *CHD7* 基因突变致 CHARGE 综合征患儿资料Table 2 Clinical characterization of syndromic congenital defects patients harboring *CHD7* mutations

病例号	性别	年龄	<i>CHD7</i> 变异类型	临床表现									变异来源
				发育迟缓	智力障碍	语言障碍	精神障碍	特殊面容	耳廓畸形	泌尿生殖	心脏畸形	其他	
1	男	2 岁 9 个月	Exon 19 c. G4516A p. G1506S	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	动脉导管未闭	(+)	新发突变
2	男	4 岁 3 个月	Exon 26 c. A5408G p. Y1803C	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	未检查	法洛氏四联症	(-)	新发突变
3	男	3 岁	Exon 22 c. C4894T p. R1632C	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	未检查	室间隔缺损 房间隔缺损	(+)	新发突变

CHARGE 综合征涉及多系统症状,表型可能隐匿且缺乏特异性。因此,单纯通过表型诊断 CHARGE 综合征往往不够准确和全面。利用靶向捕获技术测序简化了数据分析过程,能够对 CHARGE 综合征患儿进行快速、准确及全面的分析,进而获取可靠的遗传信息。

### 一、CHARGE 综合征的临床表型

本研究中 *CHD7* 变异导致的 CHARGE 综合征是一类可发生眼畸形、心脏畸形、鼻孔闭锁、生长和发育迟缓、男性生殖器异常、耳发育异常和耳聋的疾病<sup>[6]</sup>。Tellier 等<sup>[11]</sup>曾针对 47 例 CHARGE 综合征患者进行研究,发现各种畸形的发生率分别为:眼畸形 79%、心脏畸形 85%、鼻孔闭锁 57%、生长和发育迟缓 100%、男性生殖器异常 34%、耳发育异常 91% 和耳聋 62%。本研究中 3 例患儿诊断为 CHARGE 综合征,临床表现包括发育迟缓、智力障碍、语言障碍、精神障碍、特殊面容、骨骼四肢改变等,同既往报道的 CHARGE 综合征的临床表现具有高度相关性。3 例患儿均存在不同程度语言障碍,可能与听力障碍相关。Blake 报道 75%~80% 的患儿合并心脏畸形,以法洛四联症(33%)最为常见,其他依次为动脉导管未闭、右室双出口、房室间隔缺损、室间隔缺损和房间隔缺损,与本研究中 3 例患儿的临床表现高度重合<sup>[12]</sup>。

### 二、CHARGE 综合征的致病因素

CHARGE 综合征主要由于 6 号、8 号染色体之间发生平衡易位、2 号、18 号染色体之间和 3 号、22 号染色体之间发生不平衡易位,导致 *CHD7* 突变,从而产生一系列表型特征<sup>[13]</sup>。*CHD7* 位于染色体 8q12.1,它包含 38 个外显子,编码 2 997 个氨基酸。Peter 等<sup>[14]</sup>研究表明,临床诊断为 CHARGE 综合征的患者 90% 存在 *CHD7* 突变。*CHD7* 主要编码染色

质解旋酶结合蛋白,在染色质重塑、细胞周期调节、细胞凋亡调控、转录调节和胚胎干细胞多样性中发挥作用,DNA 螺旋的紧密程度可改变染色质结构,DNA 螺旋结构越紧密,其基因表达水平越低,大多数 *CHD7* 突变可能导致经转录终止介导的蛋白质产物丧失相应功能,因此 *CHD7* 单倍体不足是 CHARGE 综合征最可能的致病机制<sup>[15-16]</sup>。有研究表明,*CHD7* 基因在许多胎儿组织中均有表达,包括原始的眼、耳、脑细胞、嗅球、心血管等部位,大多数 *CHD7* 突变产生非功能性蛋白质,可能扰乱染色质重塑和基因表达的调节,胚胎发育中基因表达的变化可能导致 CHARGE 综合征<sup>[17-18]</sup>。Van Nostrand 等<sup>[19]</sup>将肿瘤抑制蛋白 p53 敲入小鼠,可引起 *CHD7* 改变,从而产生一系列 CHARGE 综合征的临床表现。

本研究发现的 3 例 *CHD7* 突变的患儿,其变异分别为:第 19 号外显子上第 4 516 位点由鸟嘌呤变为腺嘌呤(c. G4516A),导致甘氨酸变为丝氨酸(p. G1506S);第 26 号外显子 5 408 位腺嘌呤突变为鸟嘌呤(c. A5408G),导致缬氨酸变为半胱氨酸(p. Y1803C);第 22 号外显子上 4 894 位碱基由胞嘧啶变为胸腺嘧啶(c. C4894T),导致精氨酸由半胱氨酸取代(p. R1632C);这 3 个突变位点均为首次发现。

### 三、CHARGE 综合征的治疗和展望

包括 CHARGE 综合征在内的综合征型先天性心脏病的治疗,因涉及多系统复杂症状,且涉及多次手术及手术效果问题,治疗效果较孤立型先天性心脏病差。Breckpot 等<sup>[3]</sup>研究认为,综合征型先天性心脏病的病死率主要取决于心脏畸形的复杂程度、手术并发症和心外畸形。外科治疗的原则是:早期诊断、早期治疗。绝大多数先天性心血管畸形都可通过外科手术治疗。本研究 3 例 CHARGE 综合征患儿均进行了相

应的先心病手术治疗,此次住院未行其他合并畸形的治疗,心脏手术后恢复时间较孤立型先心病稍长,目前暂无一例死亡。CHARGE 综合征其他系统的治疗也必不可少,研究发现可通过听力恢复锻炼和耳部手术治疗先天性听力异常和耳畸形,通过睾酮注射治疗 CHARGE 综合征患者的隐睾和性腺发育障碍<sup>[20-21]</sup>。总之,目前 CHARGE 综合征的治疗方法还停留在对症治疗层面,整体预后欠佳,是综合征型先心病的治疗瓶颈。结合基因测序的早期诊断、多学科合作和早期干预的个体化治疗是综合征型先心病整体化治疗方案的最佳选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计为唐幂、宋洁、吴逊,基因诊断和数据收集与分析为唐幂、宋洁,临床评估为唐幂、吴逊,论文撰写为吴逊、唐幂、宋洁,论文修订审阅为唐幂、宋洁、吴逊

## 参 考 文 献

- [1] Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty [J]. Circ Res, 2013, 112 (4): 707-720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
- [2] Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, et al. Recurrence of congenital heart defects in families [J]. Circulation, 2009, 120 (4): 295-301. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987.
- [3] Breckpot J, Thienpont B, Arens Y, et al. Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic congenital heart defects [J]. Cytogenet Genome Res, 2011, 135 (3-4): 251-259. DOI: 10.1159/000331272.
- [4] Yohe S, Hauge A, Bunjer K, et al. Clinical validation of targeted next-generation sequencing for inherited disorders [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139 (2): 204-210. DOI: 10.5858/arpa.2013-0625-OA.
- [5] 张婉玉, 叶惟靖, 施锦绣, 等. 46, XY 性发育异常患儿基因型与临床表现分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18 (12): 1036-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.010. Zhang WY, Ye WJ, Shi JX, et al. Genotypic and clinical phenotypic analysis of 46, XY disorders of sex development in children [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18 (12): 1036-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.010.
- [6] Van Ravenswaaij-Arts C, Martin DM. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175 (4): 397-406. DOI: 10.1002/ajmg.c.31592.
- [7] Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation [J]. Am J Hum Genet, 2006, 78 (2): 303-314. DOI: 10.1086/500273.
- [8] Vervloed MP, Hoevenaars-van den Boom MA, Knoors H, et al. CHARGE syndrome: relations between behavioral characteristics and medical conditions [J]. Am J Med Genet A, 2006, 140 (8): 851-862. DOI: 10.1002/ajmg.a.31193.
- [9] Morton SU, Quiat D, Seidman JG, et al. Genomic frontiers in congenital heart disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19 (1): 26-42. DOI: 10.1038/s41569-021-00587-4.
- [10] Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic basis for congenital heart disease; revisited; a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2018, 138 (21): e653-e711. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000606.
- [11] Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review [J]. Am J Med Genet, 1998, 76 (5): 402-409. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980413)76:5<402::aid-ajmg7>3.0.co;2-o.
- [12] Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 34. DOI: 10.1186/1750-1172-1-34.
- [13] Clementi M, Tenconi R, Turolla L, et al. Apparent CHARGE association and chromosome anomaly: chance or contiguous gene syndrome [J]. Am J Med Genet, 1991, 41 (2): 246-250. DOI: 10.1002/ajmg.1320410223.
- [14] Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: a review [J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50 (7): 504-511. DOI: 10.1111/jpc.12497.
- [15] Zentner GE, Layman WS, Martin DM, et al. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A (3): 674-686. DOI: 10.1002/ajmg.a.33323.
- [16] Butcher DT, Cytrynbaum C, Turinsky AL, et al. CHARGE and kabuki syndromes: gene-specific DNA methylation signatures identify epigenetic mechanisms linking these clinically overlapping conditions [J]. Am J Hum Genet, 2017, 100 (5): 773-788. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.004.
- [17] Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene [J]. J Med Genet, 2006, 43 (4): 306-314. DOI: 10.1136/jmg.2005.036061.
- [18] Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development [J]. J Med Genet, 2006, 43 (3): 211-217. DOI: 10.1136/jmg.2005.036160.
- [19] Van Nostrand JL, Brady CA, Jung H, et al. Inappropriate p53 activation during development induces features of CHARGE syndrome [J]. Nature, 2014, 514 (7521): 228-232. DOI: 10.1038/nature13585.
- [20] Thomeer HG, Crins TT, Kamsteeg EJ, et al. Clinical presentation and the presence of hearing impairment in branchio-oculo-facial syndrome: a new mutation in the TFAP2A gene [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119 (12): 806-814. DOI: 10.1177/000348941011901204.
- [21] Foppiani L, Maffè A, Forzano F. CHARGE syndrome as unusual cause of hypogonadism: endocrine and molecular evaluation [J]. Andrologia, 2010, 42 (5): 326-330. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00994.x.

(收稿日期: 2022-05-23)

**本文引用格式:** 吴逊, 宋洁, 唐幂. 新发 CHD7 基因突变致 CHARGE 综合征的诊断分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (9): 850-854. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205065-010.

**Citing this article as:** Wu X, Song J, Tang M. Application of targeted next-generation sequencing for syndromic congenital heart defects with novel mutations in CHARGE syndrome [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21 (9): 850-854. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205065-010.