

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2024.05.001

• 专家共识 •

脆性 X 综合征携带者筛查遗传咨询专家共识

单基因病携带者筛查共识专家组, 中华医学会医学遗传学分会遗传咨询学组

【摘要】 脆性 X 综合征是遗传性智力障碍和孤独症谱系障碍最常见的单基因病,以 X 连锁不完全显性方式遗传。大约 99% 的脆性 X 综合征为 *FMR1* 基因 CGG 扩增动态突变导致,CGG 扩增达到前突变或全突变时,可能出现相应的表型。近年来,脆性 X 综合征携带者筛查在我国逐渐开展起来,遗传咨询能力相对不足。为了更加规范地进行遗传咨询并提供后续生育指导,单基因病携带者筛查共识专家组、中华医学会医学遗传学分会遗传咨询学组通过多次讨论,对脆性 X 综合征携带者筛查的适用人群、检测前和检测后的遗传咨询内容形成了共识,并通过德尔菲法形成了推荐意见。

【关键词】 脆性 X 综合征; 携带者筛查; 遗传咨询; 专家共识

【中图分类号】 R715.5

【文献标识码】 A

Expert consensus on genetic counselling of carrier screening for fragile X syndrome

Consensus Expert Group on Carrier Screening for Monogenic Disorders, Genetic Counselling Group in Society of Medical Genetics, Chinese Medical Association

【Abstract】 Fragile X syndrome is the most common monogenic disorder causing inherited intellectual disability and autism spectrum disorder. It is inherited by an incomplete dominant X-linked fashion. Approximately 99% of fragile X syndrome is caused by the CGG trinucleotide repeat expansion of *FMR1* gene, and the corresponding phenotype may appear when CGG expansion reaches pre-mutation or full mutation. Carrier screening of fragile X syndrome has been increasingly undertaken in China, yet the ability of genetic counselling is relatively insufficient. In order to conduct a more standardized genetic counselling and a better fertility guidance, the Consensus Expert Group on Carrier Screening for Monogenic Disorders and Genetic Counselling Group in Society of Medical Genetics, Chinese Medical Association have reached a consensus on the appropriate testing population and the content of pre- and post-test genetic counselling for fragile X syndrome through multiple rounds of discussion and Delphi procedure.

【Key words】 Fragile X syndrome; Carrier screening; Genetic counselling; Expert consensus

(J Reprod Med 2024;33(5):563-568)

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 是引起智力障碍和孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 最常见的单基因病^[1], 由 *FMR1* (fragile X messenger ribonucleoprotein 1) 基因变异所致。大约 99% 的 FXS 是由 *FMR1* 基因 5' 端非翻译区 CGG 重复序列动态扩增和异常甲基化造成的。2023 年, FXS 被列入中国第二批罕见病目录。近年来针对 CGG 序列重复次数检测的 FXS 携带者筛查在我国逐渐开展起来^[2-6]。但是, 由于我国临床遗传咨询目前主要由非医学遗传学专业的医师进行, FXS 携带者筛查的遗传咨询能力明显不足, 尚缺乏可以依据的指南或共识指导。因此, 单基因病

携带者筛查共识专家组在收集意见、查阅文献、多次讨论及投票的基础上达成了本共识, 内容包括 FXS 的临床表现、致病机制、检测方法、检测人群、检测前咨询及检测后咨询等方面。本共识在国际实践指南注册与透明化平台注册 (注册编号: PREPARE-2023CN634)。希望通过本共识, 提高我国医务人员对于 FXS 携带者筛查的遗传咨询能力。

【收稿日期】 2024-01-16; **【修回日期】** 2024-01-24

【基金项目】 国家重点研发计划 (2021YFC1005304)

【作者简介】 周希亚, 戚庆伟, 北京协和医院产科中心。(通讯作者: 常清贤, 卢彦平)

由于缺乏足够的关于遗传咨询过程的高级别循证证据,所有推荐意见通过德尔菲(Delphi)法进行投票表决。投票遵守以下规则:对存在分歧的部分,推荐或反对某一意见至少需要获得 50% 的参与者认可,且持相反意见的参与者比例需低于 20%,未满足此项标准将不产生推荐意见。经一轮投票后,获得本共识推荐意见。

一、FXS 简介

1. 致病基因:FXS 及其相关疾病的致病基因——*FMR1* 基因(OMIM 309550)位于 Xq27.3, 包含 17 个外显子,编码脆性 X 智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP),主要在大脑和睾丸中高表达。FMRP 水平下降的程度与认知功能受损的程度呈正相关。正常人群 *FMR1* 基因 5' 端非翻译区的 CGG 三核苷酸重复次数平均为 30 次。CGG 重复次数在 45~54 时,称为中间型;重复次数在 55~200 时,称为前突变;重复次数 > 200 次,称为全突变,引起 *FMR1* 基因甲基化失活,导致 FMRP 无法表达而致病。CGG 重复序列在减数分裂和胚胎发育(有丝分裂)过程中有进一步扩增的风险。男性前突变携带者在传递给女性后代时通常不会扩增为全突变,而女性前突变携带者向后代传递时有扩增为全突变的风险(表 1)。

表 1 女性 *FMR1* 基因 CGG 重复次数在传代过程中扩增为全突变的风险^[7]

母亲 CGG 重复次数	子代扩增为全突变的风险(%)
55~59	3.7
60~69	5.3
70~79	31.1
80~89	57.8
90~99	80.1
100~139	>94.0
≥140	100.0

通常,每 10 个 CGG 重复有 1 个 AGG 嵌入, AGG 嵌入 CGG 重复序列的程度影响着 *FMR1* 基因 CGG 重复序列的稳定性。AGG 嵌入数目越少, CGG 重复序列发生扩增的几率越大。此外,FXS 患者的 CGG 重复序列扩增与甲基化并不一定同时发生,CGG 甲基化程度影响着 FMRP 蛋白表达^[8]。已有甲基化嵌合或全突变未甲基化的男性个体智力

正常的报道^[9-10]。女性患者表型较轻可能与未甲基化的等位基因能部分正常转录产生蛋白产物有关。

2. 临床表现:FXS(OMIM 300624)是导致遗传性智力障碍和 ASD 最常见的单基因病^[1]。*FMR1* 全突变的男性多为 FXS 患者,一般表现为中到重度的智力障碍,青春期后可能出现的体征包括长脸、前额突出、下颌前突、招风耳、结缔组织异常(主要表现为关节过度伸展)、大睾丸、行为异常(注意力缺陷、语言障碍、焦虑等)等。*FMR1* 全突变的女性具有高度的临床异质性,约半数表现为 FXS,症状较男性轻。即便是智力正常的全突变女性,也有隐匿的行为及情感问题,但语言能力优于男性患者。

3. 流行病学:FXS 在男性中的发病率约为 1/4 000, 女性中约为 1/8 000~1/5 000^[11]。根据既往文献报道,我国女性 *FMR1* 基因前突变携带率为 1/776~1/580,中间型携带率为 1/178~1/113^[3-6]。2021 年一项对 51 661 名中国新生儿进行的 *FMR1* 基因 CGG 重复次数检测显示,男婴 CGG>54 次的发生率为 1/1 561,女婴为 1/1 624^[12]。

4. 诊断与治疗现状:FXS 目前尚无明确的临床诊断标准,当临床表现疑似为 FXS 患者时,需要对 *FMR1* 基因进行分子检测,这是诊断 FXS 的唯一标准。FXS 目前尚无有效的治疗措施,主要的疗法包括非药物干预、针对 FXS 致病机制的靶向治疗以及针对精神症状的药物治疗等,其中针对 FXS 致病机制的靶向治疗尚处于临床试验阶段^[13]。

5. 其他 *FMR1* 相关疾病:与 *FMR1* 相关的疾病主要有脆性 X 相关的震颤/共济失调综合征(fragile X tremor ataxia syndrome, FXTAS; OMIM 300624)和 *FMR1* 相关的原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI; OMIM 311360)。FXTAS 表现为晚发性进行性小脑共济失调、意向性震颤、短期记忆丧失、认知功能减退、周围神经病变等。前突变男性和女性携带者患 FXTAS 的风险均明显增加。前突变男性携带者不同年龄患 FXTAS 风险分别为:50~59 岁之间患病风险为 17%,60~69 岁之间患病风险为 38%,70~79 岁之间患病风险为 47%,80 岁以上患病风险为 75%^[14]。女性前突变携带者 FXTAS 的发病率约为 16.5%^[15],明显低于男性。

女性前突变携带者发生 *FMR1* 相关 POI 的风险增加。据估计,20% 的前突变携带者会发展为 POI^[15]。CGG 重复次数越多,女性前突变携带者患

POI 的风险越大。在 46,XX POI 病例中,*FMR1* 前突变占到 4%~6%^[16]。

二、FXS 携带者筛查

1. 适用人群:FXS 携带者筛查适用于所有家族中有不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症谱系疾病、POI、迟发性小脑共济失调和震颤患者的有生育意愿的女性。而对于没有明确家族史、主动要求检测的女性,即基于人群的 FXS 携带者筛查仍存在争议^[17]。我国脆性 X 综合征的临床实践指南^[13]认为可以进行携带者筛查,美国医学遗传学会及美国妇产科学会指南均未推荐^[18-19]。本共识建议,根据我国女性前突变携带率,对于主动要求检测的女性可以提供筛查,但应进行详细的检测前咨询。

【推荐意见 1】 FXS 携带者筛查适用于所有家族中有不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症谱系疾病、POI、迟发性小脑共济失调和震颤患者的孕妇以及有生育意愿的女性。(投票专家 23 人,赞成 20 票、反对 2 票、弃权 1 票)。

【推荐意见 2】 对于没有相关疾病家族史、主动要求检测的女性可以提供 FXS 携带者筛查,但应进行详细的检测前咨询。(投票专家 23 人,赞成 22 票、反对 0 票、弃权 1 票)。

2. 检测方法:目前我国 FXS 携带者筛查的检测大多首先使用 PCR-毛细管电泳法对 *FMR1* 基因的 CGG 重复次数进行检测。若检测结果为全突变,或处于前突变与全突变临界值附近(200 ± 30),可以采用 Southern 印迹等方法确定甲基化状态。Southern 印迹可以反映 CGG 重复片段的大小和甲基化水平,但分辨率低,无法精确测定中间型和前突变的重复次数,容易导致错漏,且费时费力,不适合单独用于大规模携带者筛查。三核苷酸重复引物 PCR 法(triple repeat-primed PCR, TP-PCR)克服了传统 PCR 难以扩增高 GC 含量片段的短板,可以快速、灵敏地进行 CGG 重复数检测^[20],同时可以检出 AGG 嵌入情况,对于 CGG 重复低比例嵌合体的敏感性也较高,可用于携带者筛查。

其他 FXS 检测方法中,二代测序因读长(reads)较短无法准确检测 CGG 重复扩增,只适合检测 *FMR1* 基因的罕见致病性单核苷酸位点变异和插入缺失,因此极少用于 FXS 携带者筛查。第三代测序技术既能检测高重复次数的 CGG,又能检测 AGG 的嵌入模式、*FMR1* 基因的变异及甲基化情况,未来有望更多地应用于 *FMR1* 基因的检测。

三、FXS 携带者筛查的检测前遗传咨询

在检测前应详细询问家族史,包括家族中 3 代之内是否有不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症谱系疾病、POI、迟发性小脑共济失调和震颤的患者,并绘制家系图。建议首先对先证者明确遗传学病因,排除其他遗传学病因。对于有家族史的受检者,应当由具有遗传咨询资质的人员进行检测前遗传咨询。

检测前遗传咨询的一般内容包括:(1)简要说明 FXS 的疾病信息。它是导致遗传性智力障碍和 ASD 最常见的单基因病。(2)说明 FXS 的遗传方式。FXS 为 X 连锁不完全显性遗传病。女性前突变携带者每次怀孕都有 50% 的机会将前突变等位基因传递给后代。在传递给后代的过程中,前突变有扩增为全突变的风险。(3)说明携带者筛查的目的是为了发现前突变女性携带者,对生育全突变后代的风险进行评估,并指导生育选择。(4)告知基于目前的检测方法以及对疾病的认识,携带者筛查仍有残余风险。(5)说明检测可能揭示受检者本人的健康状况,发现全突变或前突变携带者。(6)告知检测费用、时限、流程及报告结果的方式。

对于没有家族史、主动要求检测的女性,建议由具有遗传咨询资质的人员进行检测前遗传咨询。在上述一般咨询内容的基础上,应说明我国女性前突变的携带率,特别强调检测可能揭示受检者本人的健康状况。告知携带者筛查有助于评估生育 FXS 患者的风险,但由于前突变携带者的女性后代临床表现具有异质性,不能准确预测表型。

推荐在孕前进行 FXS 携带者筛查。如果受检者已经怀孕,考虑到报告时限、后续产前诊断的时限,本共识建议在孕 16 周之前进行携带者筛查。鼓励采用图表、视频等宣教材料开展检测前遗传咨询,帮助受检者理解检测意义及可能出现的检测结果。经检测前咨询后,签署携带者筛查知情同意书。

【推荐意见 3】 FXS 携带者筛查检测前咨询内容应包括 FXS 的总体信息、遗传方式、携带者筛查的检测目的、残余风险,以及检测可能揭示受检者的健康状况等。(投票专家 23 人,赞成 23 票、反对 0 票、弃权 0 票)。

【推荐意见 4】 推荐在孕前进行 FXS 携带者筛查。如果受检者已经怀孕,考虑到报告时限、后续产前诊断的时限,建议在孕 16 周之前进行携带者筛查。(投票专家 23 人,赞成 21 票、反对 0 票、弃权

2 票)。

【推荐意见 5】 对于有家族史的 FXS 携带者筛查受检者,应当由具有遗传咨询资质的人员进行检测前遗传咨询。(投票专家 23 人,赞成 22 票、反对 1 票、弃权 0 票)。

【推荐意见 6】 对于没有家族史、主动要求 FXS 携带者筛查的女性,建议由具有遗传咨询资质的人员进行检测前遗传咨询。(投票专家 23 人,赞成 20 票、反对 3 票、弃权 0 票)

四、FXS 携带者筛查的检测后遗传咨询

FXS 携带者筛查的全突变、前突变、中间型结果应由具有遗传咨询资质的人员进行检测后遗传咨询。由于筛查结果可能揭示受检者本人的健康状况,出于伦理学考量,咨询对象应当为受检者本人,并进行书面记录。对不提示 AGG 嵌入状态的检测方法,母亲的前突变传递给后代时扩增为全突变的风险评估几乎完全基于 CGG 的重复次数进行,存在一定局限性。

1. 全突变结果的遗传咨询:女性 *FMR1* 基因全突变携带者受 X 染色体随机失活影响,约半数为 FXS,因此在携带者筛查中可能发现没有明显表型的受检者 CGG 重复次数 > 200 次(即全突变携带者)。对于全突变结果,建议对受检者进行表型评估。尽管有全突变女性生育的后代 CGG 重复次数减少的报道^[21],绝大多数全突变女性的后代都有遗传全突变的风险。

对于未妊娠的受检者,应向本人告知检测结果,说明全突变不增加 POI 的风险。生育时可以选择胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic testing, PGT)或自然妊娠后产前诊断。由于绒毛活检仅能确定 CGG 重复数,而甲基化状态在孕 14 周完全建立后方能检测,因此无论是否进行了 PGT,孕中期都应通过羊膜腔穿刺进行产前诊断。对于已经妊娠的受检者,应向本人告知检测结果,建议通过羊膜腔穿刺进行产前诊断,评估后代是否发生全突变。若胎儿为携带全突变的男胎,往往表现为 FXS;若胎儿为携带全突变的女胎,临床表型具有高度的异质性,难以准确预测是否为 FXS 患者。

应当建议携带全突变的受检者的女性亲属进行 FXS 携带者筛查。

【推荐意见 7】 FXS 携带者筛查的全突变、前突变、中间型结果应由具有遗传咨询资质的人员进行检测后遗传咨询,咨询对象应当为受检者本人,并

进行书面记录。(投票专家 23 人,赞成 21 票、反对 1 票、弃权 1 票)。

【推荐意见 8】 未妊娠的受检者携带全突变时,生育时建议选择胚胎植入前遗传学检测(PGT);携带前突变时,建议尽早生育,可以选择 PGT。(投票专家 23 人,赞成 20 票、反对 0 票、弃权 3 票)。

2. 前突变结果的遗传咨询:前突变不会导致 FXS,但是存在患 FXTAS 和 POI 的风险(表 2)。因为前突变重复在传递给后代时不稳定,存在扩增可能,所以携带前突变的女性的后代患 FXS 的风险会增加,且后代扩增为全突变的风险随母亲前突变重复次数的增加而增加。当母亲 CGG 重复次数 > 100 时,传代过程中扩增为全突变的风险接近 100% (表 1)。携带前突变的女性生育的后代若遗传了该前突变等位基因,即使未发生全突变,其患有 FXTAS,以及女性后代患有 POI 的风险也会增加。

对于未妊娠的携带前突变的女性受检者,应向本人告知检测结果,建议尽早生育,可以选择 PGT,并在孕中期通过羊膜腔穿刺进行产前诊断。对于已经妊娠的受检者,应向本人告知检测结果并建议产前诊断,评估后代是否发生全突变或前突变:若胎儿为携带前突变的男胎,成年后患 FXTAS 的风险增加;若胎儿为携带前突变的女胎,患 FXTAS 和 POI 的风险增加。若胎儿为携带全突变的男胎,往往表现为 FXS;若胎儿为携带全突变的女胎,难以准确预测是否为 FXS 患者。

应当建议携带前突变的受检者的女性亲属进行 FXS 携带者筛查。

【推荐意见 9】 携带前突变或全突变的受检者无论是否进行过 PGT,妊娠后应当通过羊膜腔穿刺进行产前诊断,评估后代是否为前突变或全突变的携带者。(投票专家 23 人,赞成 22 票、反对 0 票、弃权 1 票)。

【推荐意见 10】 应当建议携带前突变或全突变的受检者的女性亲属进行 FXS 携带者筛查。(投票专家 23 人,赞成 23 票、反对 0 票、弃权 0 票)。

3. 中间型结果的遗传咨询:中间型携带者自身不会有 FXS 临床表型。CGG 重复次数为中间型的女性约有 16% 在生育传递过程中出现较小的重复次数变异(即 1 或 2 个重复的变化),后代几乎没有患病风险。重复次数为 50~54 者可能比重复次数为 45~50 者的情况更不稳定,后代有成为前突变携

带者的可能^[22]。建议中间型携带者的女性后代在生育年龄进行 FXS 携带者筛查,以评估其后代发生前突变或全突变的风险。

【推荐意见 11】 FXS 携带者筛查 CGG 重复数位于中间型的受检者,建议其所生育的女性后代尽量早安排生育计划,并推荐女性后代在生育年龄进行 FXS 携带者筛查。(投票专家 23 人,赞成 19 票、反对 0 票、弃权 4 票)。

4. 正常结果的遗传咨询:CGG 重复次数小于 45 次,咨询时应向受检者说明基于目前对疾病的认

识,后代发生全突变的几率极低。但由于携带者筛查检测方法不能完全排除罕见的 *FMR1* 基因点突变或缺失的可能性,因此尚存在残余风险。

【推荐意见 12】 FXS 携带者筛查结果正常时,应向受检者说明基于目前对疾病的认识,后代发生全突变的机会极低,但存在残余风险。(投票专家 23 人,赞成 23 票、反对 0 票、弃权 0 票)。

5. 嵌合体的遗传咨询:对于甲基化嵌合或 CGG 重复全突变/前突变嵌合的受检者,女性的临床表型具有高度的异质性,也存在生育风险(表 2)。

表 2 *FMR1* 扩增情况与临床表型^[14]

变异类型	CGG 重复次数	<i>FMR1</i> 甲基化水平	临床表型	
			男性	女性
前突变	55~200	未甲基化	FXTAS 高风险	FXTAS 和 POI 高风险
全突变	>200	全部甲基化	全部智力障碍	约 50%智力障碍,50%智力正常
重复长度嵌合	前突变和全突变细胞系的复合体	前突变细胞系未甲基化,全突变细胞系完全甲基化	几乎所有患者均有智力障碍,功能好于全突变男性(有时 IQ>70 分)	高度异质性,智力从正常到障碍不等
甲基化嵌合	>200	甲基化和非甲基化细胞系的复合体	几乎所有患者均有智力障碍,功能好于全突变男性(有时 IQ>70 分)	高度异质性,智力从正常到障碍不等
未被甲基化的全突变	>200	未甲基化	如果存在智力障碍,往往 IQ>70 分;可能存在焦虑或行为问题	高度异质性,智力从正常到障碍不等

综上所述,FXS 是遗传性智力障碍和 ASD 最常见的单基因病。对适宜人群开展携带者筛查,配合产前诊断和 PGT,可以有效地减少患儿的出生。建议由具有遗传咨询资质的人员开展携带者筛查的检测前、检测后遗传咨询,降低我国出生缺陷发生率,提高人口素质。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

执笔:周希亚,戚庆炜

通讯作者:常清贤,卢彦平

共识讨论专家(按拼音字母排序):常清贤(南方医科大学南方医院),董旻岳(浙江大学医学院附属妇产科医院),胡平(南京市妇幼保健院),胡婷(四川大学华西第二医院),华芮(南方医科大学南方医院),李东至(广州市妇女儿童医疗中心),李好(乌鲁木齐市妇幼保健院),刘梅梅(哈尔滨医科大学附属第二医院),刘珊玲(四川大学华西第二医院),刘晓

亮(中国医科大学附属盛京医院),卢彦平(中国人民解放军总医院),罗艳敏(中山大学附属第一医院),蒋宇林(中国医学科学院北京协和医院),彭红梅(中国人民解放军总医院),戚庆炜(中国医学科学院北京协和医院),郭玲仟(中南大学湘雅医学院),席惠(湖南省妇幼保健院),许争峰(南京市妇幼保健院),章锦曼(云南省第一人民医院),赵彦艳(中国医科大学附属盛京医院),朱宝生(云南省第一人民医院),周红辉(中国人民解放军总医院),周希亚(中国医学科学院北京协和医院)

外审专家:戴朴(中国人民解放军总医院),刘俊涛(中国医学科学院北京协和医院)

【参 考 文 献】

[1] Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, et al. Prevalence of carriers of premutation size alleles of the *FMR1* gene and implications for the population genetics of the Fragile X syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1995, 57:1006-1018.

- [2] Xi H, Xie W, Chen J, et al. Implementation of fragile X syndrome carrier screening during prenatal diagnosis: a pilot study at a single center[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9:e1711.
- [3] Ma Y, Wei X, Pan H, et al. The prevalence of CGG repeat expansion mutation in *FMR1* gene in the northern Chinese women of reproductive age[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20:81.
- [4] Gao F, Huang W, You Y, et al. Development of Chinese genetic reference panel for Fragile X syndrome and its application to the screen of 10,000 Chinese pregnant women and women planning pregnancy[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8:e1236.
- [5] Guo Q, Chang YY, Huang CH, et al. Population-based carrier screening and prenatal diagnosis of Fragile X syndrome in East Asian populations[J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48: 1104-1110.
- [6] 曹琴英, 穆卫红, 孙东兰, 等. 孕妇早、中孕期开展 *FMR1* 基因突变筛查的意义及病例分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38:450-453.
- [7] Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72:454-464.
- [8] Eichler EE, Holden JJ, Popovich BW, et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the *FMR1* gene[J]. *Nat Genet*, 1994, 8:88-94.
- [9] Jarmolowicz AI, Baker EK, Bartlett E, et al. Fragile X syndrome full mutation in cognitively normal male identified as part of an Australian reproductive carrier screening program[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185:1498-1503.
- [10] Meng L, Kaufmann WE, Frye RE, et al. The association between mosaicism type and cognitive and behavioral functioning among males with fragile X syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188:858-866.
- [11] Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23:417-425.
- [12] Zhang JY, Wu DW, Yang RL, et al. *FMR1* allele frequencies in 51,000 newborns: a large-scale population study in China[J]. *World J Pediatr*, 2021, 17:653-658.
- [13] 中国医师协会医学遗传医师分会临床遗传学组, 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组, 等. 脆性 X 综合征的临床实践指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39: 1181-1186.
- [14] Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, et al. *FMR1* Disorders [A]. in: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. eds. *GeneReviews* [M/OL]. Seattle: University of Washington, 1993-2024. available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>.
- [15] Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, et al. Penetrance of *FMR1* premutation associated pathologies in fragile X syndrome families[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17: 1359-1362.
- [16] Sullivan SD, Welt C, Sherman S. *FMR1* and the continuum of primary ovarian insufficiency[J]. *Semin Reprod Med*, 2011, 29:299-307.
- [17] Johansen TK, Lim-Harashima J, Naemi H, et al. Fragile X syndrome carrier screening accompanied by genetic consultation has clinical utility in populations beyond those recommended by guidelines[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7:e1024.
- [18] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 469: carrier screening for fragile X syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116:1008-1010.
- [19] Spector E, Behlmann A, Kronquist K, et al. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2021, 23:799-812.
- [20] Ciobanu CG, Nucă I, Popescu R, et al. Narrative review: update on the molecular diagnosis of fragile X syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:9206.
- [21] Manor E, Jabareen A, Magal N, et al. Prenatal diagnosis of fragile X: can a full mutation allele in the *FMR1* gene contract to a normal size? [J]. *Front Genet*, 2017, 8:158.
- [22] Nolin SL, Glicksman A, Ding X, et al. Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31:925-931.

[编辑:罗宏志]