

## 多基因风险评分在非综合征型唇腭裂风险预测中的研究进展

赵浩朗<sup>1</sup> 万千雪<sup>1</sup> 贾仲林<sup>2</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西口腔医学院,成都 610041; <sup>2</sup>口腔疾病防治全国重点实验室,国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,四川大学华西口腔医院唇腭裂外科,成都 610041

通信作者:贾仲林,Email:zhonglinjia@scu.edu.cn

**【摘要】** 作为最常见的先天性颅颌面发育畸形,非综合征型唇腭裂(NSOC)是由遗传易感性、环境暴露及基因-环境交互作用共同导致的复杂多基因疾病。全基因组关联研究(GWAS)已鉴定出众多与NSOC风险相关的单核苷酸多态性(SNP),但单个变异有限的效应值制约了其临床风险预测价值。多基因风险评分(PRS)通过整合多个SNP的效应值提供疾病风险信息,已在多种复杂疾病预测中展现出显著效能,但其在NSOC领域的应用仍处于起步阶段。本文对PRS在NSOC风险预测中的研究进展进行综述,并讨论了目前PRS应用过程中面临的挑战及未来发展方向。

**【关键词】** 多基因风险评分; 非综合征型唇腭裂; 全基因组关联研究; 风险预测

**基金项目:**国家自然科学基金(82170919);四川省自然科学基金(2024NSFSC0649);四川大学华西口腔医院交叉项目(RD-03-202301)

**引用著录格式:**赵浩朗,万千雪,贾仲林.多基因风险评分在非综合征型唇腭裂风险预测中的研究进展[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2025,19(6):410-417.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.06.010

### Research progress on polygenic risk scores for risk prediction of non-syndromic orofacial clefts

Zhao Haolang<sup>1</sup>, Wan Qianxue<sup>1</sup>, Jia Zhonglin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Cleft Lip and Palate Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Jia Zhonglin, Email: zhonglinjia@scu.edu.cn

**【Abstract】** As the most prevalent congenital craniofacial developmental anomalies, non-syndromic orofacial clefts (NSOC) are complex polygenic disorders arising from the interplay of genetic susceptibility, environmental exposures, and gene-environment interactions. Genome-wide association

studies (GWAS) have identified numerous single nucleotide polymorphism (SNP) associated with NSOC risk. However, individual variants exhibit limited clinical utility for risk prediction due to their modest effect sizes. The polygenic risk score (PRS) aggregates the effects of SNP to provide disease-related risk information, which has demonstrated remarkable efficacy in disease prediction across various complex disorders. However, its application to NSOC remains in its infancy. This study reviews the advancements in PRS methodologies for predicting NSOC risk and discusses the current challenges and future directions for PRS development in this field.

**【Key words】** Polygenic risk score; Non-syndromic orofacial clefts; Genome-wide association studies; Risk prediction

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82170919); Natural Science Foundation of Sichuan Province (2024NSFSC0649); Research and Develop Program, West China Hospital of Stomatology Sichuan University (RD-03-202301)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.06.010

非综合征型唇腭裂(non-syndromic orofacial clefts, NSOC)是最常见的先天性颅颌面发育畸形且不伴随其他各系统异常,约占所有唇腭裂病例的70%。一般依据其累及部位将NSOC分为非综合征型单纯唇裂(non-syndromic cleft lip only, NSCLO)、非综合征型单纯腭裂(non-syndromic cleft palate only, NSCPO)及非综合征型唇裂合并腭裂(non-syndromic cleft lip with cleft palate, NSCLP)3种亚型。2024年一项流行病学研究显示,2007—2021年我国唇裂伴或不伴腭裂的总体患病率为每10 000名新生儿中7.4例<sup>[1]</sup>。该疾病不仅导致颌面形态异常及语言、进食和呼吸等功能障碍,还可能引发患者社会心理问题<sup>[2]</sup>。NSOC的发生由遗传因素、环境因素及基因-环境交互作用共同导致<sup>[3]</sup>,明确NSOC易感区域对揭示发病机制具有重要意义。全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)通过单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)标记在全基因组范

围内筛选出大量与NSOC风险相关的遗传变异<sup>[4]</sup>。这些SNP与疾病的关联性也在后续研究中不断被验证<sup>[5-6]</sup>。然而,目前识别的SNP仅能解释NSOC 20%~30%的遗传度<sup>[7-8]</sup>,其中约有90%位于非编码区,且单个位点对疾病风险的贡献微弱<sup>[9]</sup>。阐释SNP在致病机制中的具体功能成为目前最主要的阻碍。与此同时,诸多遗传学成果的临床转化也受到严重限制。

多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)作为后GWAS时代的研究热点之一,通过整合全基因组风险变异的效应值来反映个体的遗传风险<sup>[10]</sup>,已在糖尿病<sup>[11]</sup>、心血管疾病<sup>[12]</sup>、胃癌<sup>[13]</sup>、乳腺癌<sup>[14]</sup>及风湿性疾病<sup>[15]</sup>等复杂疾病中取得良好的预测效果。然而,PRS在NSOC中的应用仍处于起步阶段,其转化潜力亟待探索。本文系统综述了在NSOC中构建PRS风险预测模型的研究进展,并对该领域所面临的挑战及未来发展方向进行细致讨论,以为相关研究提供借鉴与参考。

一、全基因组关联研究:非综合征型唇腭裂多基因风险评分构建中的遗传学基础

GWAS通过大规模病例-对照群体等位基因频率的比较,揭示了复杂遗传性状的常见风险变异,革新了人类疾病遗传学研究模式。迄今为止,GWAS已发现数千个与疾病风险相关的遗传变异,推动了个体化医疗发展、治疗靶点的识别及基因治疗策略的创新<sup>[16]</sup>。自Birnbaum等<sup>[17]</sup>开展的一项针对欧洲人群的GWAS识别到经典易感基因*IRF6*及关键位点8q24.21以来,GWAS研究已报道了40余个非综合征型唇裂或不伴腭裂(non-syndromic cleft lip with or without cleft

palate, NSCL/P)的易感区域。Nasreddine等<sup>[4]</sup>对截至2020年的NSOC相关GWAS成果进行了全面的综述,此后针对中国、印度和巴西等多种族人群的研究进一步扩展了NSOC的遗传关联信号图谱<sup>[18-20]</sup>。尽管面临“遗传力缺失”及跨种族人群的外推性不足等挑战,GWAS发现通过提供详尽的变异信息及效应值数据,为整合多位点的遗传风险以形成单一预测指标这一策略奠定了坚实基础。

二、多基因风险评分方法学概述

复杂疾病的多数风险变异效应值较弱,单个SNP的临床预测价值较为有限。PRS也被称为遗传风险评分(genetic risk score, GRS),是克服这一转化瓶颈的重要统计学工具。PRS通过不同计算方法和原理对个体携带的等位基因风险进行累加以评估遗传风险<sup>[21]</sup>。2015年,王铖等<sup>[22]</sup>对5类常见的遗传风险评分方法进行了系统的总结,其中应用最广泛的公式如下

$$PRS_j = \sum_i^K (\beta_i \times N_{ij}),$$

式中*j*为样本个体编号,*i*为SNP编号,*K*为纳入模型的SNP总数, $\beta_i$ 为第*i*个SNP在GWAS中的效应值, $N_{ij}$ 为个体*j*基因组中第*i*个SNP的拷贝数(0/1/2)。

该方法将SNP的效应值作为权重(通常由GWAS中SNP的*P*值决定),对诸多SNP代表的风险加权求和。效应值常采用比值比的对数(log odds ratio, log OR)或 $\beta$ 系数表示<sup>[23]</sup>。

图1展示了基于GWAS数据集构建PRS模型的基本流程。构建PRS所用的SNP直接来源于GWAS分析结果,所以PRS构建的关键问题在于SNP筛选阈值的确定。早期策略

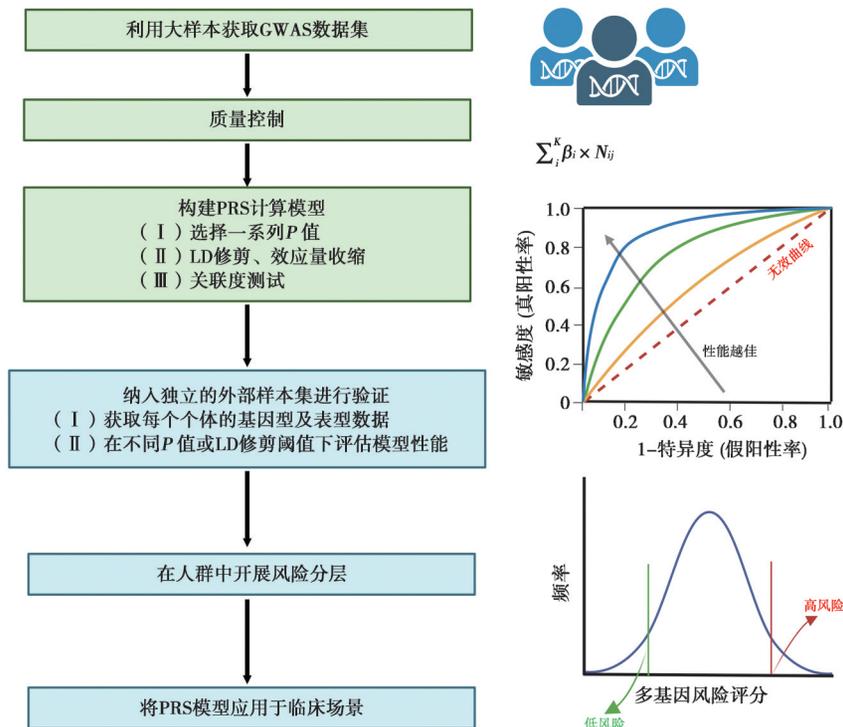


图1 基于GWAS数据集构建PRS模型的基本流程(本图使用BioRender绘制) GWAS为全基因组关联研究;PRS为多基因风险评分;LD为连锁不平衡。

采用全基因组显著关联阈值标准( $P < 5 \times 10^{-8}$ )以控制 I 类错误的发生。然而,严苛的筛选标准易导致对遗传背景覆盖不全面,从而无法尽可能地捕获疾病遗传度<sup>[24-25]</sup>。反之,过度放宽阈值则可能引入过多与疾病无关的基因组噪声<sup>[12]</sup>。目前使用最广泛的方案是通过分别选择多级梯度  $P$  阈值构建一系列 PRS 模型<sup>[26]</sup>。此外,SNP 之间存在连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)现象,即由于生殖细胞中的片段重组而发生的不同基因座上等位基因的非随机关联<sup>[27]</sup>。鉴于 PRS 本质为线性相加模型,LD 可能造成特定变异效应过度放大。因此,还需采用“Clumping”(LD 修剪)去除高 LD 区域中的冗余 SNP 以保留独立性较强的代表性位点,或使用“Shrinkage”(效应量收缩)以降低高 LD 区域中 SNP 的效应量。设置一系列不同 LD 修剪阈值以筛选效能最佳的 PRS 模型也是一种常用的策略。PRS 计算方法经过关联度检测后,还需被纳入另一独立的外部样本集进行验证。PRS 模型区分度的常用指标为受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)。该指标被定义为患者的 PRS 高于非患者的概率,可用于评估预测模型对疾病状态的区分能力<sup>[28]</sup>。AUC 值越接近 1.0 表明模型的区分效能越优越<sup>[29-30]</sup>。

### 三、多基因风险评分在口腔颌面部疾病中的应用概述

PRS 作为评估多基因易感性的量化框架,在提升疾病诊断精度及优化治疗策略方面展现出变革性潜力,并已在癌症、心血管及内分泌代谢等疾病中取得较好的预测效果(表 1)。近年来,PRS 在口腔疾病中的探索也逐渐开启(表 2)。研究者已陆续尝试在龋病、牙周炎、舍格伦综合征、颌面短小畸形及口腔鳞状细胞癌等口腔疾病中构建 PRS 风险预测模型。整体而言,现有证据提示 PRS 值与上述疾病的易感性存在统计学关联。考虑到相关研究尚处于萌芽阶段,未来还需进一步研究以挖掘 PRS 在口腔疾病风险分层及指导预防中的潜在价值。

### 四、多基因风险评分在非综合征型唇腭裂中的应用

1. PRS 作为 NSOC 遗传基础研究的有力工具:值得注意的是,PRS 在口腔疾病应用中的证据大多来源于针对 NSOC 的研究。NSOC 是一种遗传度较高的颌面部先天畸形,前期积累的丰富的 GWAS 数据使得基于遗传信息预测其发生风险具备可行性。当前 PRS 在 NSOC 中的应用聚焦于解析疾病的遗传结构,其研究价值主要体现在两大层面。首先,PRS 为探索 NSOC 与其他疾病或表型的遗传关联提供了新的

表 1 多基因风险评分(PRS)的主要应用场景、相应疾病及代表性研究

PRS 的应用场景	疾病举例及代表性研究	模型构建中纳入的人群	主要研究发现
指导一级预防及生活方式干预	冠心病 <sup>[31]</sup> 2 型糖尿病 <sup>[32]</sup> 胃癌 <sup>[33]</sup>	多种族人群 欧洲人群 中国人群	在来自 UK Biobank 的欧洲血统参与者中,GPSMult 与冠心病患病率强相关( $P < 0.001$ ) AUC 为 0.66,处于 2 型糖尿病 PRS 极端值的个体患病率差异超过 9 倍 基于 112 个 SNP 的 PRS 显示出与胃癌风险最强的相关性( $P = 7.56 \times 10^{-10}$ )
改善疾病的筛查模式	乳腺癌 <sup>[25]</sup>	欧洲人群	纳入 313 个 SNP 的 PRS 与疾病密切相关,AUC 为 0.630
药物基因组学中预测不同个体对药物治疗的反应性	精神障碍 <sup>[34]</sup>	欧洲人群	重型抑郁症中较大的遗传风险负荷与较差的抗抑郁药物反应性相关
改善人群的寿命与健康寿命	寿命 <sup>[35]</sup>	瑞典人群	高空腹血糖的遗传易感性与慢性疾病风险相关;C-反应蛋白的较高遗传评分与较低的死亡风险相关

注:AUC 为受试者工作特征曲线下面积;SNP 为单核苷酸多态性。

表 2 已公开发表的口腔疾病多基因风险评分(PRS)的相关研究

疾病类型	研究对象人群	模型变量池	结论及发现	PMID
龋病	15 460 名瑞典成人	902 205 个 SNP	PRS 每增加 1 个标准差与 DMFS 增加约 4 个单位相关( $P < 2 \times 10^{-16}$ )	38584306 <sup>[36]</sup>
牙周炎	50 名高加索人 (不同程度病情患者) 449 名中国人 (335 病例/114 对照)	5 个 SNP 4 个 SNP	与早期慢性牙周炎个体相比,中重度慢性牙周炎个体的 PRS 明显更高 PRS 每增加 1 分,患广泛型侵袭性牙周炎的风险增加 31%	21846573 <sup>[37]</sup> 31833563 <sup>[38]</sup>
舍格伦综合征	8 807 名斯堪的纳维亚人 (1 065 病例/7 742 对照)	21 个 SNP	AUC 为 0.75	39693120 <sup>[39]</sup>
颌面短小畸形	含 1 696 个个体的队列 (724 病例/972 对照)	15 个 SNP	PRS 与颌面短小畸形显著相关( $P = 7.22 \times 10^{-58}$ )	33615373 <sup>[40]</sup>
口腔鳞状细胞癌	846 名中国人 (360 病例/486 对照)	2 个 SNP	AUC 为 0.61	30657779 <sup>[41]</sup>

注:SNP 为单核苷酸多态性;DMFS 为龋、失、补牙面数;AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

技术手段。相较于传统的候选基因/SNP途径,PRS分析能将单个特定位点遗传重叠的证据扩展到全基因组,并能有效减少所需统计学检验的次数<sup>[42]</sup>。多项PRS研究揭示了NSCL/P与正常的面部形态变异之间存在共同的遗传学基础,且多基因风险数值的梯度变化与面部表型连续改变谱显著相关<sup>[43-46]</sup>,为NSOC的“易感性-阈值”学说提供了重要支持。一项研究选取24个具有全基因组显著性的风险位点构建了NSCL/P的PRS模型并在欧洲人群NSCPO患者队列中开展测试,发现NSCL/P的PRS与NSCPO并无显著关联<sup>[47]</sup>,提示两种亚型可能缺乏共同的多基因背景。Howe等<sup>[42]</sup>通过联合孟德尔随机化与PRS分析以量化NSCL/P与口腔/口咽癌(oral cavity/oropharyngeal cancers, OC/OPC)的遗传病因学重叠,发现随着NSCL/P的PRS值增加,OC/OPC发病风险也显著升高(OR = 1.09, 95% CI: 1.04 ~ 1.13,  $P = 5.3 \times 10^{-5}$ )。该研究为解析NSOC发病机制提供了新的研究方向,同时也为两种疾病风险的相互提示提供了新思路。

其次,学者在研究复杂疾病时发现,将通过GWAS检测到的疾病相关变异所解释的遗传力,与基于家系内观察到的表型一致性所估算出的预期遗传力进行比较时,前者始终远低于后者<sup>[48]</sup>。这两者之间的差距被称为“缺失的遗传力”,而罕见变异被认为是NSOC“缺失的遗传力”中的重要组成部分。近年的研究表明,PRS在NSOC相关罕见变异的识别与检测中具有独特的优势和前景。一项研究利用多基因风险评分在50个低PRS值的NSCL/P患儿-父母三联体家系中寻找高外显率的新生变异(de novo variants, DNVs),发现了60个基因中的60个新生变异,并通过验证阶段的重测序分析及后续多种筛选策略锁定了MDN1与PAXIP1为高置信度候选基因<sup>[49]</sup>。在本研究中,PRS主要用于筛选NSOC易感性背景相对简单的患病家系,从而为DNVs的检测提供了成功率相对更高的遗传数据集。Yu等<sup>[50]</sup>在一个家系三联体的遗传病因分析中应用了PRS方法,揭示了PDGFRA基因罕见错义突变(c.2740C>T)的外显率受到常见风险变异的调控。这些研究提示,PRS可作为解析某些特殊遗传模式的有力工具。

2. PRS在NSOC临床风险预测中的应用:当前PRS诊断预测模型在NSOC临床场景中的应用较为缺乏,但已有若干研究进行了初步探索。2014年,研究者提出通过整合不同分子通路(如IRF6、MSX1、BMP4和TGF- $\beta$ 3等)中风险等位基因的联合效应以改善个体NSCL/P易感性的评估方法<sup>[51]</sup>。该研究基于10个风险变异构建PRS模型,在智利人群中开展验证,发现病例组与对照组的PRS值不存在显著差异,提示SNP间潜在的相互作用及纳入位点数量的不足可能限制预测效能。另一项针对韩国NSCL/P队列的研究显示,随着纳入SNP的数量增加,PRS模型的区分度也逐渐提升,当纳入92个SNP时模型的AUC达到峰值0.711<sup>[52]</sup>。值得注意的是,不同种族间遗传背景的差异对PRS模型的准确度具有重要影响。研究者分别基于汉族与维吾尔族NSCL/P人群验证了来源于GWAS的43个SNP的诊断效能,结果显示PRS模型在汉族人群中AUC达0.882,而在维吾尔族人群中仅为

0.716<sup>[53]</sup>。作者随后将这些SNP纳入7种机器学习算法分别评估预测精确度,发现针对汉族人群应用Logistic回归时AUC值达到0.90,而在维吾尔族人群中建立机器学习模型的效果则不如传统线性相加模型。这项研究凸显了建立维吾尔族特异性基因数据库的必要性,并引发了利用机器学习算法改善NSOC风险预测的思考。Ma等<sup>[18]</sup>针对在一项GWAS中并未达到全基因组显著性的位点进行深入分析,鉴定出5个NSCL/P新风险位点,应用其计算的PRS均值在病例/对照组间的差异具有统计学意义( $P = 2.67 \times 10^{-16}$ )。另一项研究基于叶酸介导的一碳代谢通路中18个基因的297个SNP构建的PRS在所有NSOC家系三联体中均显著( $P = 2.39 \times 10^{-16}$ ),表明基于该通路的PRS具有良好的预测性能<sup>[53]</sup>。最近,有学者基于中国人群的GWAS数据采用PRS、回归模型法和机器学习3种策略,并分别结合3种遗传位点筛选方法构建了风险预测模型<sup>[54]</sup>。结果表明,基于P值与LD阈值组合筛选的PRS模型具有最好的区分能力,AUC值达0.922(95% CI: 0.905~0.940),为目前报道的NSOC PRS模型所达到的最理想区分度。

相较于其他复杂疾病(如冠心病、糖尿病)而言,PRS在NSOC中的临床应用面临其特殊的挑战与机遇。首先,NSOC具有高度遗传异质性与跨种族差异,更加分散的遗传背景意味着PRS需要更精细的多种族GWAS数据来支撑。其次,由于发病率等疾病生物学特性的影响,NSOC的GWAS样本量小于冠心病等更为常见的复杂疾病<sup>[55]</sup>,这可能干扰PRS对遗传变异的捕获效能。如前所述,NSOC的2个亚型NSCL/P与NSCPO显著缺乏共同的多基因背景<sup>[47]</sup>,针对混合样本的遗传学研究可能掩盖亚型相关的独特关联信号,这对基于亚型特异性GWAS构建风险预测模型提出了更严苛的要求。另外,基于PRS的NSOC风险分层可实现孕前的精准干预。例如,检出高PRS的孕妇可通过增加叶酸摄入量等措施在短期内降低风险,相比于冠心病等疾病的干预措施(如戒烟和改善饮食)依赖长期行为改变,其公共卫生干预具有更低的操作难度和更高的可行性。

五、多基因风险评分用于非综合征型唇腭裂风险预测所面临的挑战及未来研究方向

当前,NSOC研究中PRS模型的构建和应用仍面临多重挑战。迄今为止,GWAS筛选得到的风险位点仅能解释20%~30%的疾病遗传度,且各PRS研究在SNP纳入标准上缺乏标准和共识,导致所构建的模型不能较为全面地代表疾病的遗传背景。2021年提出的多基因风险评分统一报告标准(PRS-RS)确定了解释和评估PRS所需的最低限度信息<sup>[56]</sup>。该标准还鼓励研究者将各自建立的PRS模型上传至PGS Catalog(<https://www.pgscatalog.org/>)以促进模型验证的可重复性及同种疾病的跨研究比较。具体而言,PRS标准化工作是以提升可重复性与转化价值为核心的共识框架,包括PRS开发和评估指标的报告规范、研究对象人群的报告规范、方法学透明度与数据共享等方面。此框架有望改善目前NSOC的PRS互相“割裂”且缺乏整合性的研究困境,在该领域具有显著的适用性。

此外一个普遍的重要认知是,跨人群遗传异质性导致的外推性较差是PRS应用的主要阻碍。若将在一种人群中鉴定出的SNP位点强行应用于其他人群PRS的构建可能导致严重的流行病学偏倚。尽管研究者近年来致力于在亚洲及非洲人群中构建更完备的基因组数据库,目前用于构建PRS的遗传信息仍主要来源于欧美人群,现在在各种族人群中开展的代表性PRS研究归纳于表3。未来应推动建立涵盖汉族、维吾尔族等中国多民族人群的NSOC基因组数据库,并结合GWAS数据构建种族特异性PRS模型以提升预测精度与临床适用性。研究者将PRS数据分享至公共资源平台则有利于推动模型整合与本土化标准与指南的制定。例如,一项研究基于PGS Catalog中的SNP效应量数据,通过整合同一目标疾病及与目标疾病相关性状的PRS提出了PRSmix和PRSmix+框架,显著提高了对复杂疾病的预测准确率<sup>[57]</sup>。值得注意的是,近年发展迅速的机器学习算法能高效地拟合数据间的复杂关系,并且对模型的解释性需求较传统模型更低<sup>[58]</sup>,已被用作类风湿性关节炎<sup>[59]</sup>、狼疮性肾炎<sup>[60]</sup>及胰腺癌<sup>[61]</sup>等疾病中提升PRS预测效能的新兴策略。这些研究从方法学层面为NSOC中新型PRS的开发提供了重要参考。最后,伦理学问题及卫生经济学方法的评估亦是PRS在临床场景中实施前不容忽视的议题。

胎儿基因型仅仅是NSOC复杂病因中的一个环节,为实现更精准的风险评估,有必要将其他疾病相关因素纳入预测模型的考量范围。PRS的本质是SNP的线性相加,这在一定程度上忽略了SNP间的相互作用。郭煌达等<sup>[54]</sup>向NSOC风险预测模型中纳入叶酸代谢通路的rs13158309(*BHMT*)和rs10514154(*DMGDH*)基因-基因交互作用后,发现模型精度得到显著提升(NRI=31.7%),提示了将基因间相互作用纳入模型构建的潜在价值。各种环境因素,如孕期吸烟<sup>[67]</sup>、饮酒<sup>[68]</sup>和服用药物<sup>[69]</sup>等通常作用于胚胎发育早期从而增加唇腭裂风险。相反,产前补充摄入叶酸及维生素被认为可以降低唇腭裂发病率<sup>[70-71]</sup>。基因-环境联合模型已在冠心病和结肠直肠癌等复杂疾病中得到建立和验证,并表现出优于独立PRS的预测效能<sup>[72-73]</sup>。未来在NSOC中需克服环境因素波动性大、难以选择量化方式等阻碍<sup>[74]</sup>,尝试建立环境模型以改善疾病风险分层。

母体基因型效应与亲源效应(parent-of-origin, PofO)是影响NSOC的两种非常规遗传模式。母体基因型效应系指母

体基因多态性通过影响子宫内环境进而调控胎儿患病风险。研究表明,母体叶酸代谢相关基因*MTHFR* c.677TT与*MTR* c.2756AG多态性<sup>[75-76]</sup>,以及烟草解毒相关基因*GSTT1*与*GSTM1*的纯合缺失可增加子代NSOC发病风险<sup>[77]</sup>。另一方面,亲源效应则是一种典型的表观遗传学现象,表现为胎儿等位基因对疾病风险的影响取决于其亲本来源,通常由基因组印记介导。雄配子与雌配子的DNA差异甲基化区域(differentially dna-methylated region, DMR)被认为是该现象重要的遗传基础。例如,经母亲传递的胱硫醚 $\beta$ 合成酶(cystathionine  $\beta$ -synthase, *CBS*)基因c.844ins68位点使后代罹患NSCLP的风险是其经父亲遗传的18.7倍<sup>[78]</sup>。在*BCL3*、*TGFA*、*TCOF1*及*MSX1*等基因中均检测到存在母系过度传递的现象<sup>[79-82]</sup>。值得注意的是,Haaland等<sup>[83]</sup>利用其开发的新方法揭示了*ANK3*和*ARHGEF10*基因中某些SNP的亲源效应与环境暴露(吸烟、饮酒)存在交互作用,为进一步揭示复杂发病机制提供了新途径。DNA甲基化和组蛋白修饰等表观遗传改变可能在基因-环境交互作用中扮演桥梁角色,从而调节NSOC相关基因的表达并影响SHH、BMP及WNT等关键发育信号通路<sup>[84]</sup>。鉴于表观遗传是介导基因-环境交互作用的核心机制之一,未来PRS模型应考虑整合表观遗传标记,尝试从新维度更全面地捕捉疾病风险。

## 六、总结与展望

GWAS及第二代测序技术在过去十余年间已经揭示了众多与NSOC相关的易感位点,但单个遗传位点对疾病表型的贡献较弱。PRS作为推动NSOC精准医学发展的革新工具,为实现个体化风险分层以及指导早期干预策略提供了新的突破口。PRS在解析NSOC遗传结构以及改善疾病风险分层方面展现出良好前景。尤其是在临床工作中,PRS结合超声、胎儿磁共振成像等无创产前检测技术有望在孕早期识别高风险胎儿,为遗传咨询与家庭决策提供依据。例如,为孕妇及其家庭提供充分的疾病相关信息,提前联系专业的唇腭裂治疗中心为胎儿出生后的序列治疗做好准备,减少出生后的慌乱及延误等。未来亟需建立和扩展不同人群NSOC的遗传数据库,并开展高质量的大规模种族特异性PRS队列验证研究,以推动本土化PRS指南和实施标准的制定。同时,向预测模型中整合NSOC多维度致病因素有望突破“遗传力缺失”的瓶颈,为完善出生缺陷综合防控网络、促进二级预防与精准医疗的发展奠定坚实的技术基础。

表3 亚、非、欧洲人群中独立开展的代表性多基因风险评分(PRS)研究

研究对象	疾病或表型	SNP数量	主要研究结论及参考文献
亚洲人群	冠心病	540	PRS最高20%个体的患病风险是最低20%个体的3倍 <sup>[62]</sup>
	胃癌	112	跨PRS各五分位数的发病风险显著增加( $P<0.001$ ) <sup>[33]</sup>
欧洲人群	冠心病	6 630 150	PRS最高十分位数个体与其他个体相比心律失常性猝死的绝对风险升高(8.0% vs. 4.8%, $P=0.005$ ) <sup>[63]</sup>
	胃癌	125	PRS上五分位数个体的患病风险比下五分位数个体更高( $HR=1.43$ , $P=0.005$ ) <sup>[64]</sup>
非洲人群	总胆固醇	173	对于撒哈拉以南非洲人群,总胆固醇PRS每增加一个单位,血中总胆固醇浓度平均增加0.226 mmol/L ( $P<0.001$ ) <sup>[65]</sup>
	PM <sub>2.5</sub> 敏感性	52	PM <sub>2.5</sub> 敏感性的PRS较高与慢性阻塞性肺疾病的诊断显著相关( $P=0.022$ ) <sup>[66]</sup>

注:SNP为单核苷酸多态性;HR为风险比;PM<sub>2.5</sub>为细颗粒物。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Li WY, Chen ZY, Xu WL, et al. Temporal trends in the prevalence of major birth defects in China: A nationwide population-based study from 2007 to 2021 [J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(11): 1145-1154. DOI:10.1007/s12519-024-00844-9.
- [2] Malic CC, Lam M, Donelle J, et al. The burden of psychiatric disorders associated with orofacial cleft pathology among children in Ontario, Canada [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2023, 84: 422-431. DOI:10.1016/j.bjps.2023.06.019.
- [3] McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(5): 356-369. DOI: 10.1038/nrg2344.
- [4] Nasreddine G, El Hajj J, Ghassibe-Sabbagh M. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787: 108373. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108373.
- [5] Babai A, Irving M. Orofacial clefts: Genetics of cleft lip and palate [J]. *Genes*, 2023, 14(8): 1603. DOI: 10.3390/genes14081603.
- [6] Marigorta UM, Rodríguez JA, Gibson G, et al. Replicability and prediction: Lessons and challenges from GWAS [J]. *Trends Genet*, 2018, 34(7): 504-517. DOI: 10.1016/j.tig.2018.03.005.
- [7] Alade A, Awotoye W, Butali A. Genetic and epigenetic studies in non-syndromic oral clefts [J]. *Oral Dis*, 2022, 28(5): 1339-1350. DOI: 10.1111/odi.14146.
- [8] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases [J]. *Nature*, 2009, 461(7265): 747-753. DOI: 10.1038/nature08494.
- [9] Thieme F, Henschel L, Hammond NL, et al. Extending the allelic spectrum at noncoding risk loci of orofacial clefting [J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(8): 1066-1078. DOI: 10.1002/humu.24219.
- [10] Igo RP Jr, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic risk scores [J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2019, 104(1): e95. DOI: 10.1002/cphg.95.
- [11] Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, et al. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1500-1520. DOI: 10.1210/er.2019-00088.
- [12] Gladding PA, Legget M, Fatkin D, et al. Polygenic risk scores in coronary artery disease and atrial fibrillation [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(4): 634-640. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.12.004.
- [13] Wang XY, Wang LL, Xu L, et al. Evaluation of polygenic risk score for risk prediction of gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(2): 276-285. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i2.276.
- [14] Yanes T, Young MA, Meiser B, et al. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: A critical review and perspectives of an emerging field [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 21. DOI: 10.1186/s13058-020-01260-3.
- [15] Brown MA. Polygenic risk scores [J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2024, 64S: 152330. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152330.
- [16] Rao S, Yao Y, Bauer DE. Editing GWAS: Experimental approaches to dissect and exploit disease-associated genetic variation [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 41. DOI: 10.1186/s13073-021-00857-3.
- [17] Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24 [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(4): 473-477. DOI: 10.1038/ng.333.
- [18] Ma L, Lou S, Miao Z, et al. Identification of novel susceptibility loci for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13669-13678. DOI: 10.1111/jcmm.15878.
- [19] Avasthi KK, Muthuswamy S, Asim A, et al. Identification of novel genomic variations in susceptibility to nonsyndromic cleft lip and palate patients [J]. *Pediatr Rep*, 2021, 13(4): 650-657. DOI: 10.3390/pediatric13040077.
- [20] Machado RA, Ayroza Rangel ALC, de Almeida Reis SR, et al. Evaluation of genome-wide association signals for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a multiethnic Brazilian population [J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 135: 105372. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105372.
- [21] Adam Y, Sadeeq S, Kumuthini J, et al. Polygenic risk score in African populations: Progress and challenges [J]. *F1000Res*, 2022, 11: 175. DOI: 10.12688/f1000research.76218.2.
- [22] 王铖, 戴俊程, 孙义民, 等. 遗传风险评估的原理与方法 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(10): 1062-1064. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005.
- [23] Choi SW, O'Reilly PF. PRSice-2: Polygenic risk score software for biobank-scale data [J]. *GigaScience*, 2019, 8(7): giz082. DOI: 10.1093/gigascience/giz082.
- [24] International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 748-752. DOI: 10.1038/nature08185.
- [25] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(1): 21-34. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.002.
- [26] Konuma T, Okada Y. Statistical genetics and polygenic risk score for precision medicine [J]. *Inflamm Regen*, 2021, 41(1): 18. DOI: 10.1186/s41232-021-00172-9.
- [27] Waples RS. Practical application of the linkage disequilibrium method for estimating contemporary effective population size: A review [J]. *Mol Ecol Res*, 2024, 24(1): e13879. DOI: 10.1111/1755-0998.13879.
- [28] Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction [J]. *Circulation*, 2007, 115(7): 928-935. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.672402.
- [29] Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve [J]. *Radiology*, 1982, 143(1): 29-36. DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
- [30] Song L, Liu A, Shi J, et al. SummaryAUC: A tool for evaluating the performance of polygenic risk prediction models in validation datasets with only summary level statistics [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(20): 4038-4044. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz176.

- [31] Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease [J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1793-1803. DOI: 10.1038/s41591-023-02429-x.
- [32] Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(11): 1505-1513. DOI: 10.1038/s41588-018-0241-6.
- [33] Jin G, Lv J, Yang M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: A Meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1378-1386. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30460-5.
- [34] Ward J, Graham N, Strawbridge RJ, et al. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: Meta-analysis of three treatment cohorts [J]. *PLoS ONE*, 2018, 13(9): e0203896. DOI: 10.1371/journal.pone.0203896.
- [35] Li X, Ploner A, Wang Y, et al. Clinical biomarkers and associations with healthspan and lifespan: Evidence from observational and genetic data [J]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103318.
- [35] Fries N, Haworth S, Shaffer JR, et al. A polygenic score predicts caries experience in elderly Swedish adults [J]. *J Dent Res*, 2024, 103(5): 502-508. DOI: 10.1177/00220345241232330.
- [36] Ricci M, Garoia F, Tabarroni C, et al. Association between genetic risk score and periodontitis onset and progression: A pilot study [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(12): 1499-1505. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.07.002.
- [37] Li W, Wang X, Tian Y, et al. A novel multi-locus genetic risk score identifies patients with higher risk of generalized aggressive periodontitis [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(7): 925-932. DOI: 10.1002/JPER.19-0135.
- [39] Fugmann C, Reid S, Pucholt P, et al. A high polygenic risk score is associated with SSA/SSB antibody positivity and early onset in primary Sjögren's disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 64(7): 4341-4346. DOI: 10.1093/rheumatology/keae693.
- [40] Xu X, Wang B, Jiang Z, et al. Novel risk factors for craniofacial microsomia and assessment of their utility in clinic diagnosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(11): 1045-1056. DOI: 10.1093/hmg/ddab055.
- [41] Chung CM, Hung CC, Lee CH, et al. Variants in FAT1 and COL9A1 genes in male population with or without substance use to assess the risk factors for oral malignancy [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210901. DOI: 10.1371/journal.pone.0210901.
- [42] Howe LJ, Hemani G, Lesseur C, et al. Evaluating shared genetic influences on nonsyndromic cleft lip/palate and oropharyngeal neoplasms [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 44(8): 924-933. DOI: 10.1002/gepi.22343.
- [43] Howe LJ, Lee MK, Sharp GC, et al. Investigating the shared genetics of non-syndromic cleft lip/palate and facial morphology [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(8): e1007501. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007501.
- [44] Indencleef K, Hoskens H, Lee MK, et al. The intersection of the genetic architectures of orofacial clefts and normal facial variation [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 626403. DOI: 10.3389/fgene.2021.626403.
- [45] Weinberg SM, Maher BS, Marazita ML. Parental craniofacial morphology in cleft lip with or without cleft palate as determined by cephalometry: A Meta-analysis [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2006, 9(1): 18-30. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2006.00339.x.
- [46] Wilson-Nagrani C, Richmond S, Paternoster L. Non-syndromic cleft lip and palate polymorphisms affect normal lip morphology [J]. *Front Genet*, 2018, 9: 413. DOI: 10.3389/fgene.2018.00413.
- [47] Ludwig KU, Böhmer AC, Bowes J, et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(4): 829-842. DOI: 10.1093/hmg/ddx012.
- [48] Génin E. Missing heritability of complex diseases: Case solved? [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(1): 103-113. DOI: 10.1007/s00439-019-02034-4.
- [49] Ishorst N, Henschel L, Thieme F, et al. Identification of de novo variants in nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate patients with low polygenic risk scores [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 11(3): e2109. DOI: 10.1002/mgg3.2109.
- [50] Yu Y, Alvarado R, Petty LE, et al. Polygenic risk impacts PDGFRA mutation penetrance in non-syndromic cleft lip and palate [J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(14): 2348-2357. DOI: 10.1093/hmg/ddac037.
- [51] Blanco R, Colombo A, Suazo J. Genetic risk score for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate for a Chilean population [J]. *Genet Couns*, 2014, 25(2): 143-149. DOI: 10.1155/2014/509821.
- [52] Kang G, Baek SH, Kim YH, et al. Genetic risk assessment of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate by linking genetic networks and deep learning models [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4557. DOI: 10.3390/ijms24054557.
- [53] Wang S, Shi J, Liu C, et al. Evidence of the folate-mediated one-carbon metabolism pathway genes in controlling the non-syndromic oral clefts risks [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(3): 1080-1088. DOI: 10.1111/odi.14068.
- [54] 郭煌达, 王斯悦, 侯天姣, 等. 基于中国人群全基因组关联研究的非综合征型唇腭裂风险预测研究 [C]. 中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专业委员会. 中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专业委员会第6次学术年会论文汇编. 温州, 2024: 156. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2024.066189.
- [55] Li R, Chen Y, Ritchie MD, et al. Electronic health records and polygenic risk scores for predicting disease risk [J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(8): 493-502. DOI: 10.1038/s41576-020-0224-1.
- [56] Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies [J]. *Nat*, 2021, 591(7849): 211-219. DOI: 10.1038/s41586-021-03243-6.
- [57] Truong B, Hull LE, Ruan Y, et al. Integrative polygenic risk score improves the prediction accuracy of complex traits and diseases [J]. *Cell Genom*, 2024, 4(4): 100523. DOI: 10.1016/j.xgen.2024.100523.
- [58] 王斯悦, 彭和香, 薛恩慈, 等. 非综合征型唇腭裂的遗传预测模

- 型研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(3): 504-510. DOI:10.3760/ema.j.cn112338-20220624-00556.
- [59] Lim AJW, Tyniana CT, Lim LJ, et al. Robust SNP - based prediction of rheumatoid arthritis through machine - learning - optimized polygenic risk score [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 92. DOI:10.1186/s12967-023-03939-5.
- [60] Chung CW, Chou SC, Kao CM, et al. Application of machine learning algorithm for the prediction of lupus nephritis using SNP data, polygenic risk score, and electronic health record [J]. *Health Informatics J*, 2025, 31(3): 14604582251363510. DOI: 10.1177/14604582251363510.
- [61] Peduzzi G, Felici A, Pellungrini R, et al. Explainable machine learning identifies a polygenic risk score as a key predictor of pancreatic cancer risk in the UK Biobank [J]. *Dig Liver Dis*, 2025, 57(4): 915-922. DOI: 10.1016/j.dld.2024.11.010.
- [62] Lu X, Liu Z, Cui Q, et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: A large-scale prospective Chinese cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(18): 1702-1711. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac093.
- [63] Sandhu RK, Dron JS, Liu Y, et al. Polygenic risk score predicts sudden death in patients with coronary disease and preserved systolic function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(9): 873-883. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.05.049.
- [64] Gu Y, Yan C, Wang T, et al. Construction and evaluation of the functional polygenic risk score for gastric cancer in a prospective cohort of the European population [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(14): 1671-1679. DOI: 10.1097/CM9.00000000000002716.
- [65] Ekoru K, Adeyemo AA, Chen G, et al. Genetic risk scores for cardiometabolic traits in sub-Saharan African populations [J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(4): 1283-1296. DOI: 10.1093/ije/dyab046.
- [66] Kelchtermans J, March ME, Mentch F, et al. Genetic modifiers of asthma response to air pollution in children: An African ancestry GWAS and PM<sub>2.5</sub> polygenic risk score study [J]. *Environ Res*, 2025, 267: 120666. DOI: 10.1016/j.envres.2024.120666.
- [67] Zeiger JS, Beaty TH, Liang KY. Oral clefts, maternal smoking, and TGFA: A Meta-analysis of gene-environment interaction [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2005, 42(1): 58-63. DOI: 10.1597/02-128.1.
- [68] Romitti PA, Sun L, Honein MA, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(7): 775-785. DOI: 10.1093/aje/kwm146.
- [69] Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to  $\beta$ -blockers early in pregnancy: A Meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2013, 62(2): 375-381. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833.
- [70] Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: A Meta-analysis [J]. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, 79(1): 8-15. DOI: 10.1002/bdra.20315.
- [71] 夏激瑶, 贾仲林. 维生素与唇腭裂发生相关性的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2023, 50(6): 632-638. DOI: 10.7518/gjkq.2023094.
- [72] Briggs SEW, Law P, East JE, et al. Integrating genome-wide polygenic risk scores and non-genetic risk to predict colorectal cancer diagnosis using UK Biobank data: Population based cohort study [J]. *BMJ*, 2022, 379: e071707. DOI: 10.1136/bmj-2022-071707.
- [73] Li L, Pang S, Starnecker F, et al. Integration of a polygenic score into guideline-recommended prediction of cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(20): 1843-1852. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae048.
- [74] Cheng X, Du F, Long X, et al. Genetic inheritance models of non-syndromic cleft lip with or without palate: From monogenic to polygenic [J]. *Genes*, 2023, 14(10): 1859. DOI: 10.3390/genes14101859.
- [75] van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, et al. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? [J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(7): 583-591. DOI: 10.1093/aje/kwg005.
- [76] Mostowska A, Hozyasz KK, Jagodzinski PP. Maternal MTR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate in the Polish population [J]. *Clin Genet*, 2006, 69(6): 512-517. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00618.x.
- [77] Hozyasz KK, Mostowska A, Surowiec Z, et al. Genetic polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 in mothers of children with isolated cleft lip with or without cleft palate [J]. *Przegl Lek*, 2005, 62(10): 1019-1022.
- [78] Rubini M, Brusati R, Garattini G, et al. Cystathionine beta-synthase c.844ins68 gene variant and non-syndromic cleft lip and palate [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 136A(4): 368-372. DOI: 10.1002/ajmg.a.30812.
- [79] Park BY, Sull JW, Park JY, et al. Differential parental transmission of markers in BCL3 among Korean cleft case-parent trios [J]. *J Prev Med Public Health*, 2009, 42(1): 1-4. DOI: 10.3961/jpmph.2009.42.1.1.
- [80] Sull JW, Liang KY, Hetmanski JB, et al. Excess maternal transmission of markers in TCOF1 among cleft palate case-parent trios from three populations [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(18): 2327-2331. DOI: 10.1002/ajmg.a.32302.
- [81] Suazo J, Santos JL, Jara L, et al. Parent-of-origin effects for MSX1 in a Chilean population with nonsyndromic cleft lip/palate [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 2011-2016. DOI: 10.1002/ajmg.a.33528.
- [82] Sull JW, Liang KY, Hetmanski JB, et al. Evidence that TGFA influences risk to cleft lip with/without cleft palate through unconventional genetic mechanisms [J]. *Hum Genet*, 2009, 126(3): 385-394. DOI: 10.1007/s00439-009-0680-3.
- [83] Haaland ØA, Romanowska J, Gjerdevik M, et al. A genome-wide scan of cleft lip triads identifies parent-of-origin interaction effects between ANK3 and maternal smoking, and between ARHGEF10 and alcohol consumption [J]. *F1000Res*, 2019, 8: 960. DOI: 10.12688/f1000research.19571.2.
- [84] Shull LC, Artinger KB. Epigenetic regulation of craniofacial development and disease [J]. *Birth Defects Res*, 2024, 116(1): e2271. DOI: 10.1002/bdr2.2271.

(收稿日期: 2025-08-27)

(本文编辑: 王嫚)