产前确诊性染色体三体婴儿在 1 岁以内的医学发现

Nicole Tartaglia, MD, MS,[1,2] Shanlee Davis, MD, PhD,[1,2] Susan Howell, MS, CGC,[1,2] Samantha Bothwell, MS,[1,2] Kayla Nocon, MS,[1,2] Karen Kowal, PA,[3] Chijioke Ikomi, MD,[3] Andrew Keene, MS,[1,2] Victoria Reynolds, BS,[3] Agnethe Berglund, MD,[4] Judith Ross, MD[3]

[1]Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; [2]eXtraordinarY Kids Program, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado; [3]Nemours Children's Hospital, Wilmington, Delaware; and [4]Department of Clinical Genetics, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Address correspondence to: Nicole Tartaglia, MD, Developmental Pediatrics, Children's Hospital Colorado, 13123 E 16th Ave, B140, Aurora, CO 80045. nicole.tartaglia@cuanschutz.edu

主题已知信息 约每 500 人中即有 1 人拥有 1 条额外的 X 或 Y 染色体，即性染色体三体 (sex chromosome trisomy，SCT)。产前筛查现已能常规识别 SCT；然而，指导这些个体围生期和婴儿期护理的研究甚少。

研究补充内容 这项前瞻性观察性研究展示了 309 例产前确诊 SCT 婴儿从出生至 1 岁的医学特征，结果指出对 SCT 婴儿可能需要采取主动筛查和（或）干预措施的领域。

摘 要

背景与目的 性染色体三体 (sex chromosome trisomies，SCT)，包括 XXY、XYY 和 XXX 综合征，曾经存在诊断不足的情况。无创产前游离 DNA 筛查显著提高了其产前检出率，导致对日益增长的 SCT 新生儿群体提供儿科诊疗的需求增加。本研究的目标是分析和比较产前确诊的 SCT 婴儿至 12 月龄的围生期特征、医学特征和体格特征。

方法 “非凡 (eXtraordinarY，额外 X,Y) 宝贝研究”是一项针对产前确诊 SCT 儿童的前瞻性自然史研究。参与者在 12 月龄前入组，并在 2 月龄、6 月龄和 12 月龄访视时接受病史采集和体格检查。在描述性统计之后，进行了 SCT 组间比较（*t* 检验、方差分析、Fisher 精确检验）。计算了与普通人群发生率相比的相对风险。

结果 共纳入 309 例婴儿 (XXY 182 例；XXX 76 例；XYY 51 例)。与普通人群相比，相对风险升高的因素包括：母乳喂养困难 [51.1%；RR：2.7 (CI：2.1 ～ 3.4)]、姿势性斜颈 [29.4%；RR：7.5 (5.3 ～ 10.7)]、湿疹 [47.6%；RR：3.5 (3.1 ～ 3.9)]、食物过敏 [19.4%；RR：2.4 (1.9 ～ 3.1)]、小型心脏间隔缺损 [7.8%；RR：17.3 (11.8 ～ 25.3)] 以及结构性肾脏异常 [4.5%；RR：10.1 (6.0 ～ 16.8)]，所有 *P* 值均 < 0.001。组间比较显示相似性多于差异性；然而，多 1 条 X 染色体的婴儿出生体重和身长较短的风险更高，XXX 婴儿肾脏和心脏异常的风险更高，而湿疹的风险在男孩中更高。

结论 研究结果可为诊疗提供信息，儿科医生和家庭可以放心，产前诊断 SCT 在生命第 1 年内与复杂的医学或躯体异常无关，但有必要对特定高危情况进行主动监测。

引 言

性染色体三体 (SCT) 的发生率约为 1 : 500，包括男孩的 XXY（克莱恩费尔特综合征综合征，简称克氏征）和 XYY 综合征，以及女孩的 XXX（三 X 染色体）综合征[1,2]。历史上，SCT 在产前仅在需要进行绒毛膜取样 (CVS) 或羊膜腔穿刺术时（如因超声检查异常或高龄产妇）才得以诊断，这只占所有 SCT 病例的 5% ～ 10%[3]。另有 5% ～ 25% 的病例在产后由于出现临床症状而获得确诊；然而，65% ～ 90% 的 SCT 病

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

例仍未被诊断[3]。随着游离 DNA (cfDNA) 筛查在美国被纳入常规产前护理，产前识别 SCT 的数量显著增加[4]，从而形成了一个具有明确诊断的大量婴儿队列。考虑到每位儿科医生年均接诊量中位数超过 4 000 人次[5]，每位儿科医生在其执业中都会遇到数例 SCT 患者。

由于以往产前诊断率低，关于生命早期年份医学特征的研究十分匮乏。先前的国际新生儿筛查研究在 20 世纪 60 年代识别了 200 例 SCT 婴儿。这些报告表明，大多数 SCT 婴儿是足月出生，并且在新生儿期发生先天性畸形或医疗状况的风险并未增加[6,7]。在儿童期，文献中常描述有身材高大和轻度肌张力低下等特征，以及特应性疾病、自身免疫、便秘、癫痫、震颤和反复呼吸道感染等报道[7–12]。然而，现有文献依赖于小样本量和存在选择偏倚，因此可能无法推广至通过产前 cfDNA 筛查识别的人群。此外，尽管通常认为这些儿童的医学复杂性较低，但关于医疗资源利用（如住院或手术）的信息尚缺。需要前瞻性收集医学合并症患病率数据以指导儿科 SCT 护理的最佳实践，并且为父母提供适当的咨询。

通过产前 cfDNA 筛查识别的 SCT 婴儿数量激增，为前瞻性研究这些婴儿以及了解这些病症的自然史提供了丰富的机会。“非凡宝贝研究”从生命第 1 年内开始，收集产前确诊 SCT 婴儿的健康和发育综合数据，以便更好地指导和咨询这些婴儿的护理。本研究旨在描述一个大型的产前确定的 SCT 婴儿队列在围生期和生命第 1 年内的前瞻性体格和医学特征，并且比较 SCT 病症之间的特征以及与普通人群估计值的差异。

方　法

产前确诊为 SCT 的婴儿父母被邀请参与一项经机构审查委员会批准的自然史研究，该研究例为“非凡宝贝研究”，在美国科罗拉多州或特拉华州的 2 个研究中心之一进行 (ClinicalTrials.gov NCT03396562；COMIRB 17–0118；Nemours IRB No. 1151006)。先前已发表文献描述了研究方法和评估措施，并且总结在图 1 中[13]。通过向全美国遗传咨询师发布通知、SCT 倡导团体和社交媒体网站招募参与者。所有参与者均经 cfDNA、CVS 和（或）羊膜腔穿刺术在产前确诊为 SCT。仅进行产前 cfDNA 检测的参与者，还需提供产后的诊断性确认检测结果［核型分析、微阵列分析和（或）基因测序］。单独的 CVS 和（或）羊膜腔穿刺术被视为诊断性检测，鼓励进行产后确认检测，但并非参与研究的必需条件。纳入标准：正常细胞比例小于 20% 的 SCT、出生时胎龄 ≥ 34 周以及在 12 月龄前入组。在获得书面知情同意后，由临床医生通过查阅医疗记录以及采用为本研究制定的标准化家长访谈来收集数据，访谈内容包括详细的分娩史和医疗史。研究访视在 2、6 和（或）12 月龄时进行，具体取决于入组时间（例如，在 4 月龄入组的参与者将从 6 月龄开始研究访视；见图 1)。在研究期间，由于 COVID-19 限制，访视以面对面或远程医疗方式



图 1　“非凡宝贝研究”访视流程示意

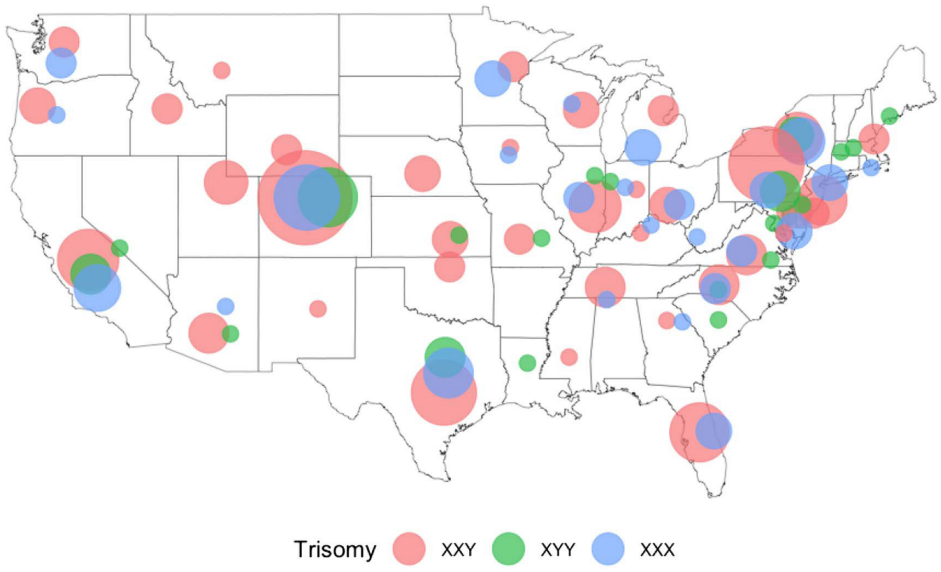


图 2　参与者在美国的区域分布情况

点的大小范围从 N = 1 到 N = 38。夏威夷和阿拉斯加均为 N = 1。有 N = 9 例参与者为国际参与者。

进行。本报告重点关注生命第 1 年内发现的医学和体格特征。

通过标准化的家长调查收集人口统计学数据，并如前所述计算 Hollingshead 四因子指数 [14]。种族和民族根据美国国立卫生研究院 (NIH) 指南进行自我报告和收集。由委员会认证的儿科医生在 2、6 和 (或) 12 月龄访视时进行体格检查，这些数据的样本量差异因入组年龄差异以及 COVID-19 限制，导致部分参与者无法进行面对面访视而有所不同。出生体重 (BW) 和出生身长 (BL) 测量值根据美国标准 [15] 转换为针对胎龄和性别的 z 值。对整个样本以及按 SCT 分层的每个结局计算了描述性指标 (比例、均值) 和估计值 (95% CI 或 SD)。使用 Fisher 精确检验 (用于低计数组) 或方差分析及事后配对比较，在 SCT 组间比较结局。最后，当有严格的已发表的普通儿科人群数据可用时，使用 epitools R 包中的无条件最大似然估计 (wald) 计算风险比和 95% CI，以确定 SCT 样本比例是否与普通人群的预期不同。为探讨高龄产妇 (advanced maternal age，AMA) 可能的混杂影响，我们对表中呈现的结果进行了敏感性分析，仅纳入非 AMA 母亲所生的患者与合并组进行比较。所有分析均为双侧检验，1 类错误率设定为 0.05。数据存储和管理在安全的 REDCap 数据库中，所有分析均使用 R 版本 4.2.2，在 RStudio 版本 2022.12.0 (Posit PBC) 中完成。

结　果

完整样本包括 309 例婴儿 (XXY 182 例；XXX 76 例；XYY 51 例)，来自美国 47 个州 (图 2) 和不同的种族及民族背景 (表 1)。另有 4 例参与者在初次访视后退出或失访，其数据被排除在分析之外。几乎所有婴儿 (96.1%) 最初都是通过因 AMA 或无临床指征 (选择性筛查) 进行的产前 cfDNA 筛查发现 SCT，而少数 (4.2%) 则因超声检查和 (或) 生化标志物异常转而进行产前遗传检测 (表 2)。除 3 例 XXX 女孩以外，所有参与者均为非嵌合体；这 3 例嵌合体病例为 47,XXX / 46,XX，且所有病例中 46,XX 细胞系均低于 20%。妊娠期大多无异常，绝大多数婴儿是足月阴道分娩，平均胎龄为 38.7±1.4 周。大多数婴儿 (84.1%) 为适于胎龄儿 (AGA)；然而，XXY 和 XXX 婴儿的出生平均体重和身长 z 值低于 XYY 婴儿。

表 1　参与者的人口统计学特征

特征	总体	XXX	XXY	XYY	ANOVA 或 Fisher 精确检验 (*P* 值)
n	309	76	182	51	
注册中心 (%)					0.953
科罗拉多	236 (76.4)	57 (75.0)	140 (76.9)	39 (76.5)	
特拉华	73 (23.6)	19 (25.0)	42 (23.1)	12 (23.5)	
注册月龄 [中位数 (IQR)]	5.5 (1.3, 29.1)	6.3 (1.41, 16.3)	3.0 (1.3, 20.2)	6.8 (1.7, 29.1)	0.002[a]
注册访视窗口 (%)					＜ 0.001[a,b]
2 月	149 (48.2)	27 (35.5)	107 (58.8)	15 (29.4)	
6 月	83 (26.9)	29 (38.2)	35 (19.2)	19 (37.3)	
12 月	74 (23.9)	20 (26.3)	38 (20.9)	16 (31.4)	
其他	3 (1.0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (2.0)	
种族 (%)[c]					0.344
亚裔	10 (3.2)	4 (5.3)	6 (3.3)	0	
非洲裔或黑人	7 (2.3)	1 (1.3)	3 (1.6)	3 (5.9)	
多种族	32 (10.4)	6 (7.9)	20 (11.0)	6 (11.8)	
白人	258 (83.5)	65 (85.5)	151 (83.0)	42 (82.4)	
未报告	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	
族裔 (%)[c]					0.912
西班牙裔或拉丁裔	45 (14.6)	10 (13.2)	28 (15.4)	7 (13.7)	
非西班牙裔或拉丁裔	264 (85.4)	66 (86.8)	154 (84.6)	44 (86.3)	
Hollingshead					0.523
四因子指数均值 (SD)	53.6 (9.1)	54.3 (7.9)	53.6 (9.2)	52.3 (10.3)	
家庭年收入 (%)					0.678
＜ $75 000	31 (10.0)	8 (10.5)	16 (8.8)	7 (13.7)	
$75,000 ～ 150,000	110 (35.6)	26 (34.2)	63 (34.6)	21 (41.2)	
$150,000 ～ 250,000	76 (24.6)	22 (28.9)	45 (24.7)	9 (17.6)	
＞ $250 000	90 (29.1)	19 (25.0)	57 (31.3)	14 (27.5)	
未报告	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.5)	0	
区域 (美国人口普查局) (%)					0.141
国际	7 (2.3)	0	3 (1.6)	4 (7.8)	
中西部	44 (14.2)	12 (15.8)	29 (15.9)	3 (5.9)	
东北部	64 (20.7)	15 (19.7)	35 (19.2)	14 (27.5)	
南部	83 (26.9)	22 (28.9)	50 (27.5)	11 (21.6)	
西部	111 (35.9)	27 (35.5)	65 (35.7)	19 (37.3)	

ANOVA：方差分析。

分类数据以 n (%) 表示，连续数据以均值 (标准差) 表示。

[a] $P < 0.05$。

[b] 配对比较分析：2 月访视 XXY ＞ XXX, XYY。

[c] 种族和民族由父母或监护人自我报告。收集的其他种族类别包括夏威夷原住民或其他太平洋岛民，以及美洲原住民或阿拉斯加原住民，但无人单独选择这些类别。所有将其孩子识别为“多种族”的父母或监护人均标记了白人，并且同时标记了夏威夷原住民或其他太平洋岛民 (n = 1)、夏威夷原住民或其他太平洋岛民和亚裔 (n = 1)、非洲裔或黑人 (n = 11)、非洲裔或黑人和美洲原住民或阿拉斯加原住民 (n = 1)、亚裔 (n = 15) 以及美洲原住民或阿拉斯加原住民 (n = 3)。种族或民族报告遵循 NIH 指南要求。

表 2　产前及围生期病史

特征	总体	XXX	XXY	XYY	ANOVA 或 Fisher 精确检验 *P* 值
n	309	76	182	51	
初始遗传检测					
游离 DNA 筛查	297 (96.1)	72 (94.7)	176 (96.7)	49 (96.1)	0.706
绒毛穿刺或羊水穿刺术	35 (11.3)	6 (7.9)	20 (11.0)	9 (17.6)	0.250
产前检测原因					0.607
超声或血清学检查异常	13 (4.2)	5 (6.6)	5 (2.7)	3 (5.9)	
高龄产妇	161 (52.1)	35 (46.1)	101 (55.5)	25 (49.0)	
常规 / 选择性	118 (38.2)	31 (40.8)	67 (36.8)	20 (39.2)	
其他 [a]	17 (5.5)	5 (6.6)	9 (4.9)	3 (5.9)	
出生时父母年龄					
母亲年龄 (岁)，均值 (SD)	35.1 (4.9)	35.8 (4.9)	35.0 (4.9)	34.2 (4.6)	0.159
父亲年龄 (岁)，均值 (SD)	36.8 (5.8)	37.3 (5.7)	36.6 (6.0)	37.0 (5.5)	0.672
妊娠期糖尿病	28 (9.1)	12 (15.8)	12 (6.6)	4 (7.8)	0.080
分娩方式					0.829
剖宫产	105 (34.0)	26 (34.2)	60 (33.0)	19 (37.3)	
胎龄 (周)，均值 (SD)	38.7 (1.4)	38.6 (1.5)	38.7 (1.4)	38.8 (1.4)	0.711
胎龄类别 [b]					0.764
早产 (34 ～ 36 周)	24 (7.8)	5 (6.6)	14 (7.7)	5 (9.8)	
足月 (≥ 37.0 周)	285 (92.2)	71 (93.4)	168 (92.3)	46 (90.2)	
出生时生长参数 [c]					
出生体重 (g)，均值 (SD)	3 230 (553)	3 140 (553)	3 220 (533)	3 430 (587)	0.015[d,e]
出生体重 z 值，均值 (SD)	-0.24 (0.88)	-0.19 (0.92)	-0.33 (0.83)	0.05 (0.93)	0.022[d,e,f]
出生身长 (cm)，均值 (SD)	50.4 (2.9)	49.5 (2.6)	50.5 (3.0)	51.6 (2.8)	0.001[d,e]
出生身长 z 值，均值 (SD)	0.02 (1.0)	-0.1 (0.9)	-0.02 (1.0)	0.38 (0.88)	0.028[d,e,g]
出生体型类别					0.128[f]
小于胎龄儿	34 (11.0)	6 (7.9)	25 (13.7)	3 (5.9)	
适于胎龄儿	260 (84.1)	64 (84.2)	153 (84.1)	43 (84.3)	
大于胎龄儿	12 (3.9)	4 (5.3)	4 (2.2)	4 (7.8)	
新生儿期病程					
插管和 (或) 机械通气	14 (4.5)	4 (5.3)	7 (3.8)	3 (5.9)	0.746
高胆红素血症	45 (14.6)	9 (11.8)	27 (14.8)	9 (17.6)	0.662
低血糖	26 (8.4)	6 (7.9)	16 (8.8)	4 (7.8)	1.000
入住 NICU[h]	34 (11.0)	10 (13.2)	19 (10.4)	5 (9.8)	0.819

AMA：高龄产妇；CVS：绒毛膜取样；NICU：新生儿重症监护室。

分类数据以 n (%) 表示，连续数据以均值 (标准差) 表示。

[a] 其他：其他原因包括：既往妊娠有染色体异常 (n = 5)、试管婴儿妊娠 (n = 2)、遗传性疾病家族史 (n = 4)、既往高危妊娠 (n = 3)、其他妊娠并发症 (n = 3)。

[b] 研究纳入标准要求出生胎龄≥ 34 周。

[c] 基于 Fenton 胎龄生长曲线。

[d] $P < 0.05$。

[e] 配对比较分析：XXY, XXX < XYY。

[f] 配对比较分析：XXY < XXX, XYY。

[g] 配对比较分析：XXX < XXY, XYY。

[h] NICU 入住原因包括呼吸窘迫、低血糖和喂养困难。

表 3　出生至 12 月龄的医疗问题

医疗问题	总体	XXX	XXY	XYY	ANOVA 或 Fisher 精确检验 *P* 值
n	309	76	182	51	
母乳喂养问题	158 (51.1)	40 (52.6)	90 (49.5)	28 (54.9)	0.984
新生儿吸入	13 (4.2)	5 (6.6)	6 (3.3)	2 (3.9)	0.445
过敏 (任何类型)	75 (24.3)	15 (19.7)	49 (26.9)	11 (21.6)	0.433
食物 / 配方奶过敏	60 (19.4)	11 (14.5)	39 (21.4)	10 (19.6)	0.452
食物过敏发病平均月龄 (SD)	5.9 (4.0)	4.4 (3.7)	6.5 (4.1)	4.9 (3.7)	0.207
环境或季节性过敏	20 (6.5)	2 (2.6)	15 (18.2)	3 (5.9)	0.256
环境或季节性过敏发病平均月龄 (SD)	6.9 (3.3)	8.0 (1.4)	6.8 (3.8)	7.0 (1.0)	0.900
药物过敏	6 (1.9)	3 (3.9)	3 (1.6)	0	0.366
药物过敏发病平均月龄 (SD)	10.5 (4.2)	11.3 (5.0)	9.7 (4.0)	不适用	0.678
湿疹	147 (47.6)	24 (31.6)	97 (53.3)	26 (51.0)	0.005[a,b]
反应性气道疾病	6 (1.9)	0	4 (2.2)	2 (3.9)	0.194
中耳炎	67 (21.7)	12 (15.8)	42 (23.1)	13 (25.5)	0.287
毛细支气管炎	40 (12.9)	7 (9.2)	23 (12.6)	10 (19.6)	0.247
肺炎	9 (2.9)	2 (2.6)	7 (3.8)	0	0.439
哮吼	11 (3.6)	2 (2.6)	8 (4.4)	1 (2.0)	0.686
出牙延迟 [c]	16 (5.2)	5 (6.6)	11 (6.0)	0	0.383
首次出牙平均月龄 (SD)	8.1 (2.3)	8.5 (2.1)	8.0 (2.2)	7.8 (2.6)	0.239
胃食管反流病	90 (29.1)	18 (23.7)	62 (34.1)	10 (19.6)	0.081[d]
便秘	104 (33.7)	34 (44.7)	56 (30.8)	14 (27.5)	0.057[b]
嗜酸性粒细胞性食管炎	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0.303
生长发育迟缓 [e]	57 (18.4)	20 (26.3)	30 (16.5)	7 (13.7)	0.136
诊断 FTT 时平均月龄 (SD)	3.0 (3.6)	3.1 (4.0)	2.9 (3.7)	2.9 (2.5)	0.985
听力损失	7 (2.3)	0	6 (3.3)	1 (2.0)	0.289
斜视	22 (7.1)	6 (7.9)	13 (7.1)	3 (5.9)	0.911
腭裂	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1.000
多指或趾畸形	3 (1.0)	0	2 (1.1)	1 (2.0)	0.548
马蹄内翻足	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0.402
斜颈	91 (29.4)	21 (27.6)	56 (30.8)	14 (27.5)	0.881
斜头畸形	77 (24.9)	16 (21.1)	49 (26.9)	12 (23.5)	0.613
腭咽闭合不全	2 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1.000
心脏 ASD 或 VSD – 整个队列	24 (7.8)	12 (15.8)	9 (4.9)	3 (5.9)	0.012[a,b]
心脏 ASD 或 VSD – 超声心动图亚组 (n =116)[f]	24 (20.7)	12 (24.0)	9 (19.1)	3 (15.8)	0.751
其他心脏发现 [g] – 整个队列	32 (10.4)	12 (15.8)	16 (8.8)	4 (7.8)	0.212
腹股沟疝	4 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (3.9)	0.174
先天性髋关节脱位 / 发育不良	4 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.5)	2 (3.9)	0.118
肾脏畸形 – 整个队列	14 (4.5)	10 (13.2)	3 (1.6)	1 (2.0)	＜ 0.001[a,b]
肾脏畸形 – 肾脏超声亚组 (n = 86)[h]	14 (16.3)	10 (16.7)	3 (21.4)	1 (8.3)	0740
脐疝	30 (9.7)	5 (6.6)	18 (9.9)	7 (13.7)	0384
肌张力低下	119 (38.5)	29 (38.2)	72 (39.6)	18 (35.3)	0863
热性惊厥	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1.000
泌尿生殖系统异常 (% 男婴；n = 265)	21 (7.9)	不适用	19 (11.6)	2 (2.0)	0.178
尿道下裂 [i]	2 (0.8)	不适用	1 (0.6)	1 (1.0)	0.391

表 3（续） 出生至 12 月龄的医疗问题

阴茎弯曲或蹼状阴茎	12 (4.5)	不适用	11 (6.0)	1 (1.0)	0.472
鞘膜积液	17 (6.4)	不适用	15 (9.1)	2 (3.9)	0.376
隐睾症	12 (5.3)	不适用	11 (6.0)	1 (1.0)	0.472
任何住院（除 NICU）	40 (12.9)	9 (11.8)	22 (12.1)	9 (17.6)	0.576
因呼吸道感染住院	23 (57.5)	5 (55.6)	13 (59.1)	5 (55.6)	1.000
首次住院平均月龄	6.1 (3.8)	4.7 (4.1)	7.8 (3.6)	5.4 (3.8)	0.347
任何手术（1 次或多次手术）	33 (10.7)	6 (7.9)	18 (9.9)	9 (17.6)	0.215
耳部压力平衡管	7 (2.3)	1 (1.3)	5 (2.7)	1 (2.0)	0.864
扁桃体切除术或腺样体切除术	2 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1.000
泌尿生殖系统手术（排除包皮环切术）[j]	11 (3.6)	1 (1.3)	6 (3.3)	4 (7.8)	0.158
其他手术 [k]	13 (4.4)	3 (4.2)	6 (3.3)	4 (8.9)	0.232
首次手术平均月龄	8.2 (3.5)	10.6 (1.6)	8.8 (3.1)	6.0 (4.1)	0.103
舌系带切开术 [l]	40 (12.9)	3 (3.9)	23 (12.6)	14 (27.5)	$< 0.002^{a,b,m}$

ANOVA：方差分析；ASD：房间隔缺损；FTT：生长发育迟缓；GU：泌尿生殖系统；NICU：新生儿重症监护室；PE：压力平衡；VSD：室间隔缺损。纳入已完成 12 月龄研究访视的参与者。分类数据以 n (%) 表示，连续数据以均值（标准差）表示。所有年龄单位均为月。

[a] $P < 0.05$。

[b] 配对比较分析：XXX ≠ XXY, XYY。

[c] 出牙延迟定义为 12 月龄时仍未萌出牙齿。

[d] 配对比较分析：XXY ≠ XXX, XYY。

[e] 生长发育迟缓定义为因体重增加不足需要医学评估和干预，也称为生长停滞或体重增加不足。

[f] 超声心动图组总 n = 116 (50 XXX, 47 XXY, 19 XYY)。

[g] 其他心脏发现包括（部分参与者有不止 1 项发现）：动脉导管未闭 (n = 4)，肺动脉瓣狭窄 (n = 5)，内脏反位 (n = 1)，卵圆孔未闭 (n = 13)，双主动脉弓和血管环，需修复 (n = 1)，右位主动脉弓 (n = 1)，二叶式主动脉瓣 (n = 1)。

[h] 肾脏超声组总 n = 86 (60 XXX, 14 XXY, 12 XYY)。肾脏超声发现包括：肾积水 (n = 5)，肾盂肾盏扩张 (n = 5)，双侧小肾脏 (n = 2)，重复肾集合系统 (n = 1)，肾钙质沉着症 (n = 1) (1 例参与者同时有重复肾集合系统和肾积水，1 例参与者同时有肾积水和肾盂肾盏扩张)。

[i] 所有尿道下裂病例均分类为冠状沟下型，无需手术干预。

[j] 泌尿生殖系统手术修复包括：隐匿性阴茎 (n = 3)，阴茎蹼或弯曲 (n = 5)，分裂型阴囊 (n = 1)，输尿管囊肿切除术 (n = 1)，部分参与者有不止 1 项发现。

[k] 其他手术包括：肛门成形术 (n = 1)，皮样囊肿切除 (n = 2)，副耳或赘指切除 (n = 4)，胃造口术 (n = 1)，髋关节脱位修复 (n = 1)，声门上成形术 (n = 2)，肌腱切断术 (n = 1)，血管环修复 (n = 1)。

[l] 舌系带切开术未计入手术。

[m] 配对比较分析：XXY, XXX ≠ XYY。

严重先天性畸形仅在该队列的 0.6% 中发现，包括唇腭裂 (n = 1) 和畸形足 (n = 1)，这与普通人群估计值（高达 3%）无差异（表 3）[16]。常见的轻微先天性畸形（图 3）包括：第 5 指弯曲 (49.1%)、内眦赘皮 (45.3%)、斜颈 (29.4%)、斜头畸形 (24.9%)、脐疝 (12.6%) 和副耳廓 (6.0%)。瞳距的总体平均 z 值比正常值高出近一个 SD [z 值：-0.73 (95% CI：-1.33，2.79)]；然而，仅 3.0% 符合眼距过宽标准 (z 值 > 2.0)。SCT 组间在体格发现率上的差异非常少。患有 XXY 的男婴在 2 月龄时的牵伸阴茎长度低于 XYY 男婴 ($P < 0.001$)；然而，XXY 组的平均长度仅比普通人群平均值低 1 / 4 个 SD，并且在接受研究检查且未接受睾酮治疗的婴儿中，仅 9 例 (9.0%) 符合短阴茎长度标准（牵伸阴茎长度 z 值< -2.0）（表 4）。研究方案未包括标准影像学检查；然而，在完成临床产后超声心动图检查的婴儿中 (n = 116)，有 24 例 (20.7%) 发现心脏间隔缺损 [房间隔和（或）室间隔]，占整个队列的 7.8%。所有发现房间隔缺损或室间隔缺损的婴儿在

生命第 1 年内均无需进行侵入性心脏手术；然而，有 1 例婴儿因双主动脉弓引起的症状性血管环而需要手术。在 86 例进行临床肾脏超声检查的婴儿中，14 例 (16.3%) 存在结构异常，这占整个队列的 4.5% (对比普通人群为 0.46%[17]，$P < 0.001$)。按核型分层时，XXX 女孩更有可能接受过超声心动图和 (或) 肾脏超声检查；然而，在接受影像学检查的婴儿中，发现异常的比例在 SCT 亚型之间没有显著差异。

母乳喂养困难发生在半数队列婴儿中，并且在 3 种 SCT 状况之间发生率相等，主要原因是衔乳困难和 (或) 乳汁传输不足。尽管如此，母乳喂养的平均持续时间为 8.0±5.5 个月，61.1% 的婴儿在 6 月龄时仍接受母乳喂养，43.3% 在 12 月龄时仍接受母乳喂养，这 2 项数据均达到或高于美国全国统计数据 (分别为 58.2% 和 37.6%)[18]。母乳喂养困难与接受舌系带切开术 (20.9% vs 5.4%，$P < 0.001$)、较早引入配方奶的月龄 (3.6±3.5 vs 4.7±3.5 个月，$P = 0.013$) 以及诊断为生长发育迟缓 (24.6% vs 13.1%，$P = 0.016$) 相关。母乳喂养困难与肌张力低下、小颌畸形、高腭弓、胃食管反流或便秘均无相关性 (所有 $P > 0.05$)。与普通人群相比，便秘在所有 SCT 组中都更常见 (33.7% vs 7.0%，$P < 0.001$)[19]，并且与肌张力低下相关 ($P = 0.035$)。

54.7% 的婴儿在生命第 1 年内出现特应性疾病。47% 的 SCT 婴儿患有湿疹，而普通人群为 13.7% [RR 3.5 (3.1 ～ 3.9)，$P < 0.001$][20]；24.3% 的 SCT 婴儿患有过敏 [食物、环境和 (或) 药物]，而普通人群为 10.4% [RR 2.6 (2.1 ～ 3.2)，$P < 0.001$][21]。与普通人群估计值相比，SCT 婴儿发生食物过敏的风险平均高出 2.4 倍 [19.4% vs 8.8%，95% CI (1.9 ～ 3.1)，$P < 0.001$][22]，诊断时的平均年龄为 5.9±4.0 个月。食物过敏在患有湿疹 (28.6% vs 11.2%，$P < 0.001$) 和反流 (31.1% vs 14.7%，$P = 0.001$) 的婴儿中更常见。

急性感染性诊断包括中耳炎 (21.7%)、毛细支气管炎 (12.9%) 和肺炎 (2.9%)，与普通人群的估计值相

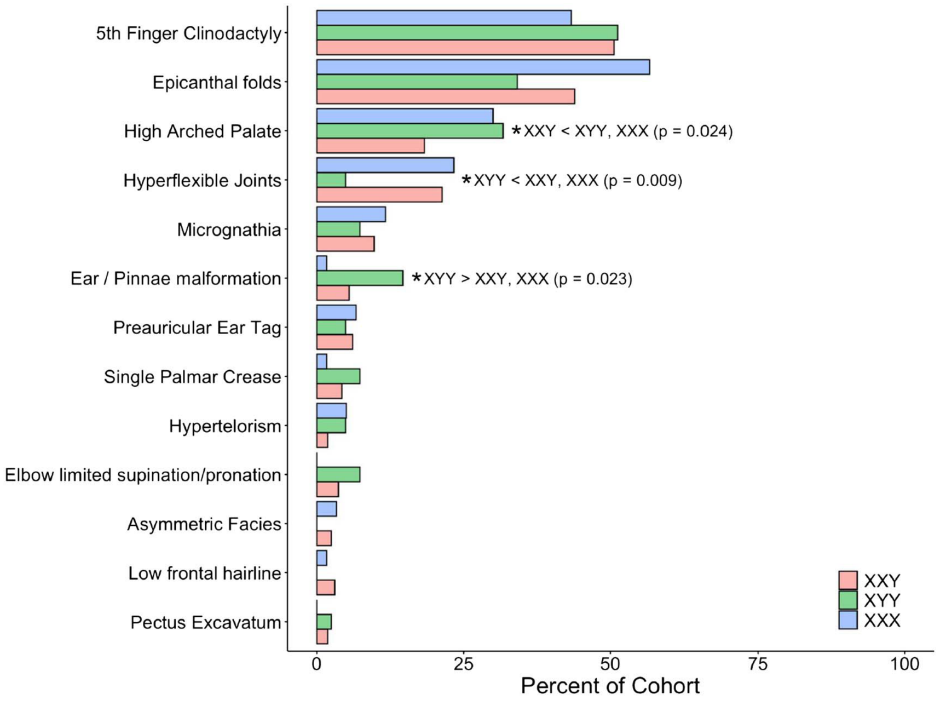


图 3　体格检查发现的躯体特征

表 4　2 月龄、6 月龄及 12 月龄体格检查生长 z 值 [a,b]

检查项目	总体	XXX	XXY	XYY	ANOVA 或 Fisher 精确检验 *P* 值
2 月龄体格检查亚组	135	20	108	7	
体重 z 值，均值 (SD)	−0.7 (1.1)	−0.79 (1.0)	−0.76 (1.0)	0.35 (1.7)	0.023[b,c]
身长 z 值，均值 (SD)	−0.59 (1.2)	−0.51 (1.2)	−0.71 (1.1)	1.1 (1.6)	＜ 0.001[b,c]
身长别体重 z 值，均值 (SD)	0.08 (1.1)	−0.08 (1.1)	0.09 (1.2)	0.33 (0.9)	0.393
头围 z 值，均值 (SD)	0.25 (1.1)	−0.004 (0.9)	0.17 (1.1)	0.81 (1.1)	＜ 0.001[b,c]
牵伸阴茎长度 z 值，均值 (SD)（仅无睾酮治疗史男婴，n=83; XXY=61, XYY=22)[d]	−0.19 (0.77)	不适用	−0.40 (0.9)	0.05 (1.0)	0.051
z 值＜ −2.0	2 (2.4)	不适用	2 (3.3)	0 (0)	1.000
6 月龄体格检查亚组	197	43	132	22	–
体重 z 值，均值 (SD)	−0.11 (1.1)	−0.34 (1.0)	−0.11 (1.1)	0.27 (1.4)	0.123
身长 z 值，均值 (SD)	−0.18 (1.2)	−0.35 (1.0)	−0.18 (1.2)	0.20 (1.6)	0.217
身长别体重 z 值，均值 (SD)	0.08 (1.1)	−0.08 (1.1)	0.09 (1.2)	0.33 (0.9)	0.393
头围 z 值，均值 (SD)	0.06 (1.2)	−0.06 (0.8)	−0.05 (1.2)	0.97 (1.4)	＜ 0.001[b,c]
牵伸阴茎长度 z 值 (SD)（仅无睾酮治疗史男婴，n = 83; XXY = 61, XYY = 22)[d]	−0.19 (0.77)	不适用	−0.40 (0.9)	0.05 (1.0)	0.051
z 值＜ −2.0	2 (2.4)	不适用	2 (3.3)	0 (0)	1.000
12 月龄体格检查亚组	235	53	142	40	
体重 z 值，均值 (SD)	0.28 (1.1)	−0.06 (0.8)	0.28 (1.1)	0.77 (1.2)	0.001[b,c,e]
身长 z 值，均值 (SD)	0.07 (1.2)	−0.34 (1.0)	0.07 (1.2)	0.60 (1.5)	＜ 0.001[b,c,e]
身长别体重 z 值，均值 (SD)	0.37 (1.1)	0.15 (0.8)	0.36 (1.1)	0.67 (1.1)	0.062
头围 z 值，均值 (SD)	0.25 (1.1)	−0.004 (0.9)	0.17 (1.1)	0.81 (1.1)	＜ 0.001[b,c]
牵伸阴茎长度 z 值，均值 (SD)（仅无睾酮治疗史男婴，n = 100; XXY = 60, XYY = 40)[d]	0.007 (0.9)	不适用	−0.02 (1.1)	0.06 (1.0)	0.708
z 值＜ −2.0	9 (9.0)	不适用	7 (11.7)	2 (5.0)	0.309

ANOVA：方差分析；NA：不适用。

[a] *P* ＜ 0.05。

[b] 接受体格检查的总样本量因入组年龄差异以及 COVID-19 限制导致部分参与者无法进行面对面访视而有所不同。

[c] 配对比较分析：XXY, XXX ＜ XYY。

[d] 在 XXY 组中，曾接受外源性睾酮治疗者被排除：2 月龄，n = 5 (4.6%)；6 月龄，n = 71 (46.1%)；12 月龄，n = 82 (54.9%)。

[e] 配对比较分析：XXX ＜ XXY, XYY。

似 [23–26]。总体而言，该队列中有 12.9% 在生命第 1 年内需要住院治疗，其中 57.5% 的住院归因于呼吸系统病因。10.7% 的队列婴儿接受过手术，最常见的手术指征是修复轻微的泌尿生殖系统异常。

在 SCT 组间进行比较时，有充分证据表明，与 XXY 和 XYY 三体相比，XXX 三体患者的湿疹、便秘、小型心脏间隔缺损和结构性肾脏异常的发生率在统计学上存在差异（表 4）。当仅分析 XXY 和 XYY 综合征患者时，仍有证据表明这些结局的风险显著高于普通人群。当 SCT 组间的 RR 存在差异时，已在表 5 中分别列出。探讨高龄产妇 (AMA) 潜在混杂因素的敏感性分析显示，与合并组相比，AMA 母亲所生子女的医学发现风险并无显著差异。

所有 SCT 婴儿的体重和身长别体重 z 值在生命

表 5　产前确诊 SCT 婴儿风险较高的医学状况及临床诊疗指导

特征	普通人群患病率[a]	SCT 患病率[b] (95% CI)	SCT 相对风险[b]	临床诊疗注意事项
婴儿相关母乳喂养困难	19%[42]	51.1% (45.6 ～ 56.7)	2.7 (2.1 ～ 3.4)	·若家长希望母乳喂养，鼓励参加产前母乳喂养课程 ·分娩后主动进行哺乳咨询 ·若衔乳成功延迟或存在持续母乳喂养挑战，备好吸奶器用于泵出母乳 ·在新生儿室及首次儿童健康体检时进行针对性病史询问 ·评估是否存在舌系带过短，并考虑转诊进行进一步评估
生长发育迟缓或生长停滞	10%[43]	18.4% (14.1 ～ 22.8)	1.8 (1.4 ～ 2.5)	·如上所述，提供早期喂养或母乳喂养支持 ·在生命最初几个月密切随访生长 / 体重增加情况 ·根据指征进行热量补充和其他医学检查 ·考虑由喂养专家、言语治疗师或作业治疗师进行喂养治疗
便秘（需要干预）	7.0%[44,45]	33.7% (28.4 ～ 38.9)	5.1 (4.2 ～ 6.2)	·含山梨糖醇的果汁（如苹果汁、西梅汁或梨汁） ·在医生指导下使用乳果糖、聚乙二醇、甘油栓剂；如需要可转诊至消化科
任何过敏	10.4%	24.3% (19.5 ～ 29.1)	2.6 (2.1 ～ 3.2)	·意识到风险增加，对于皮肤、睡眠或胃肠道问题考虑过敏病因
食物或配方奶过敏	8.8%[46]	19.4% (15 ～ 23.8)	2.4 (1.9 ～ 3.1)	·对家长进行牛奶蛋白和食物过敏症状教育，分阶段引入新食物，告知使用苯海拉明的指征以及何时需要紧急就医
湿疹	13.7%[20]	–	–	·意识到风险增加，进行针对性体格检查，采用标准儿科湿疹干预措施
所有 SCT	–	47.6% (42 ～ 53.1)	3.5 (3.1 ～ 3.9)	
仅 XXX	–	31.6% (21.1 ～ 42)	2.3 (1.7 ～ 3.2)	
XXY 和 XYY	–	52.8% (46.4 ～ 59.2)	3.9 (3.4 ～ 4.4)	
姿势性斜颈	3.9%[44,48]	29.4% (24.4 ～ 34.5)	7.5 (5.3 ～ 10.7)	·进行针对性体格检查以识别 ·建议进行俯卧时间、颈部拉伸练习和体位管理 ·考虑转诊至物理治疗 ·若伴有斜头畸形，考虑转诊定制塑形头盔
男性泌尿生殖系统异常	–	–	–	·针对性体格检查以发现隐睾症、尿道下裂、阴茎弯曲、蹼状阴茎、阴茎短小
隐睾症（仅 XXY）[c]	1.1%[49]	3.4% (1.4 ～ 5.5)	2.2 (1.1 ～ 4.5)	·若发现异常，转诊至小儿泌尿外科
尿道下裂	0.4%[50]	1.3% (0 ～ 2.5)	3.0 (1.0 ～ 9.4)	·若足月儿牵伸阴茎长度＜ 2 厘米，考虑婴儿期睾酮治疗
阴茎弯曲	4.5%[51]	5.2% (2.7 ～ 7.6)	1.3 (0.73 ～ 2.3)	
阴茎长度 z 值＜ −2.0	2.5%	3.4% (1.4 ～ 5.5)	1.7 (0.37 ～ 8.0)	
斜视	2.4%[52]	7.1% (4.3 ～ 10)	3.3 (2.2 ～ 5.0)	·进行针对性体格检查，注意可能因内眦赘皮引起的假性斜视 ·若 6 月龄后仍存在，转诊至眼科
心脏间隔缺损	0.45%[53]	–	–	·针对性心脏检查
所有 SCT	–	7.8% (4.8 ～ 10.8)	17.3 (11.8 ～ 25.3)	·若发现异常，进行超声心动图检查并转诊至心脏科
仅 XXX	–	15.8% (7.6 ～ 24)	35 (20.9 ～ 59)	
XXY 和 XYY	–	5.2% (2.3 ～ 8)	11.4 (6.6 ～ 19.9)	
肾脏畸形	0.46%[17]	–	–	
所有 SCT	–	4.5% (2.2 ～ 6.8)	10.1 (6.0 ～ 16.8)	·进行肾脏超声检查以评估结构异常
仅 XXX	–	13.2% (5.6 ～ 20.8)	29.2 (16.4 ～ 52.1)	·若发现结构缺陷，转诊至小儿肾脏科和（或）泌尿外科
XXY 和 XYY	–	1.7% (0 ～ 3.4)	3.8 (1.4 ～ 10.1)	
肌张力低下	8%[54]	38.5% (33.1 ～ 43.9)	3.9 (3.0 ～ 5.1)	·由于运动发育迟缓风险增加，需密切监测 ·若伴有发育迟缓，转诊进行物理治疗 ·若严重或不对称，进行进一步神经学评估
其他轻微先天畸形（内眦赘皮、瞳距增宽、第五指弯曲、耳部差异）	–	–	–	·无临床意义，向家属进行解释和确认

SCT：性染色体三体。

[a] 基于引用的文献资料估计的普通儿科人群患病率。

[b] 若 SCT 各亚型间无统计学显著差异，则报告为合并 SCT 研究队列的单一值。否则，报告合并值，后跟各 SCT 亚型的单独百分比或 RR。

[c] XYY 患病率与普通人群无差异。

第 1 年内均有所增加，而身长 z 值从出生到 1 岁，男婴有所增加，但 XXX 女婴则无此趋势（表 5 和附图 1）。到 12 月龄时，所有 3 组婴儿的生长参数均在普通人群均值的 1 个标准差范围内。

讨　论

这项大型前瞻性队列研究描述了产前确诊为 SCT 的婴儿在生命第 1 年内出现的围生期、出生、体格发现及医疗状况的全面自然史。总体而言，严重先天性畸形和复杂医疗状况并不常见，且 SCT 各组间的围生期和婴儿期发现差异极小。我们观察到一些在生命第 1 年内值得临床关注的情况，包括母乳喂养问题、生长发育迟缓、斜颈、便秘、结构性心脏和肾脏差异以及特应性疾病（表 1）。本研究结果直接为儿科诊疗提供信息，它们可以让家属和医疗提供者放心，产前诊断 SCT 在生命第 1 年内与复杂的医学或躯体异常无关，但建议对特定的高危情况进行主动监测。

我们的结果表明，受 SCT 影响的妊娠通常是健康的，胎儿或母体并发症与普通人群无明显差异。基于这些观察，除遗传咨询和诊断性遗传检测时机决策外 [27]，标准的产前护理是合适的。然而，鉴于我们队列中约 1 / 4 的新生儿出现了需要医疗干预的状况，我们建议应在具备处理潜在新生儿并发症（包括低血糖、需要光疗的高胆红素血症和呼吸功能不全）能力的机构计划分娩。此外，我们观察到的短暂性新生儿低血糖患病率可能被低估，因为大多数足月适于胎龄儿并未常规进行低血糖评估，且新生儿低血糖常无明显症状 [28]。因此，SCT 新生儿或可从常规血糖筛查中受益，并需进一步研究。

尽管严重先天性畸形罕见，但结构性心脏和肾脏异常的发生率高于预期，并且鉴于只有少数参与者接受了超声心动图或肾脏影像学检查，此患病率很可能被低估。进行超声心动图或肾脏影像学检查的指征各异，有些是因已知染色体异常作为常规筛查进行，另一些则因产前关注或产后检查发现（如心脏杂音）而进行。先天性心脏和肾脏异常此前已与 XXX 三体相关联 [14]，但男孩 SCT 中的这些情况主要限于病例报告 [29–33]。所有 SCT 婴儿中影像学异常的高患病率支持在产后普遍进行超声心动图和肾脏超声筛查以识别解剖缺陷；然而，同样重要的是要认识到，除非出现症状，否则所有个体在生命第 1 年内均无需干预。需要进行纵向随访和额外研究，以确认 SCT 中的结构性心脏和肾脏影像学发现是否具有临床意义，从而证明在无症状个体中进行普遍影像学检查是合理的。

有趣的是，在 XXY 男性患者中，结构性心脏和肾脏缺陷与生殖器异常一样常见，而传统上后者更常与 XXY 相关联。尽管累计约有 10% 的 XXY 队列确实存在轻微的泌尿生殖系统差异（这先前被归因于 XXY 中的睾酮差异），但在 6.6% 的 XYY 男婴中也观察到了阴茎结构异常（尿道下裂和阴茎弯曲），这表明可能的病因与额外的性染色体有关，而非激素病因。关于阴茎大小，在我们的检查中，真正的小阴茎很罕见，未接受睾酮治疗的 XXY 婴儿在 12 月龄时平均阴茎长度 z 值为 -0.02。这一点很重要，因为普遍认为 XXY 与阴茎短小有关。虽然建议进行彻底的泌尿生殖系统检查，但大多数婴儿的生殖器是典型的。后续分析将评估血清激素浓度及其与健康、体格和发育结局的关系。

尽管研究队列中对于母乳喂养的参与积极性很高，超过 90% 的婴儿尝试了母乳喂养，但超过一半的样本存在母乳喂养困难，并且与一部分婴儿在生命最初几个月的生长不足相关。我们未系统评估母乳喂养质量、母乳喂养挑战的原因或舌系带过短，这些都需要进一步研究。我们注意到舌系带切开术的比例很高，且核型间存在差异 (XYY 为 27.5%)。普通人群中约有 7% 的婴儿存在舌系带过短 [34]，并且这是母乳喂养困难的已知原因。此外，如果存在舌

系带过短，舌系带切开术可能有益[35,36]。我们队列中观察到的高舌系带切开率凸显了需要进行额外研究，以确定 SCT 婴儿中舌系带过短的真实患病率和分类、其对喂养问题的实际贡献，以及舌系带切开术是否能直接改善母乳喂养。母乳喂养的挑战可能反映了口腔运动计划和协调方面的神经发育迟缓，这与先前在 SCT 中发现口腔运动运用障碍的研究一致[37–40]。其他解剖学差异（如小颌畸形或高腭弓）[41]、肌张力低或耐力差理论上也可能导致喂养困难；然而，在我们的队列中未观察到这些特征与喂养问题之间存在关联。早期喂养问题与后期发育结局的关系将在未来随着队列年龄增长进行分析。从临床角度看，主动提供哺乳咨询支持可能有益，并且重要的是要认识到，通过充分的哺乳支持和（或）挤出的母乳，许多 SCT 婴儿能够接受母乳喂养的时间与普通人群相当。需要针对该人群进行母乳喂养问题的病因学研究以及支持成功母乳喂养的具体干预措施研究。

特应性疾病的患病率是生命第 1 年内最引人注目的医学发现之一，近半数婴儿患有湿疹，五分之一有食物过敏。这种关联先前在 SCT 中已有报道，但我们未预料到在生命第1年内的患病率如此之高。尽管我们未系统性地捕捉疾病严重程度，但据一些临床观察，湿疹很少严重，并随年龄增长而改善。尽管如此，这些发现表明 SCT 婴儿的免疫系统反应发生了改变，值得进行额外研究。

我们认识到本研究存在一些局限性，包括 SCT 各亚组间的样本量差异、部分结局指标的主观性，以及依赖已发表的参考数据与普通人群进行比较。考虑到基因诊断可能导致倾向于寻找和识别异常的偏倚，某些发现可能存在高估。同样，我们的研究也可能低估了 SCT 中先天性异常的真实患病率，因为我们的研究未纳入可能自然流产或选择性终止妊娠的胎儿。由于入组年龄差异和 COVID-19 限制，我们的体格检查数据存在缺失，这可能影响了生长轨迹数据。我们的样本存在确认偏倚，主要通过家庭倡导团体、社交媒体和遗传咨询转诊进行招募，且与美国总体人口相比，具有较高社会经济地位和教育水平的家庭比例偏高。在认识到这些局限性的同时，本研究提供了描述 SCT 早期表型特征的重要统计数据，并具有重要的遗传咨询和临床管理意义。

随着该队列成长至幼儿和学龄期，全面的前瞻性数据收集将能更广泛地描述其儿童期医学特征的自然史。持续的招募重点包括增加研究队列的种族、民族和社会经济多样性，以及在 3 种 SCT 状况间实现更平衡的样本量。探索家族史、神经发育结局、生殖激素浓度和其他系统性生物标志物之间关系的分析，或可识别出特定预测因子或健康结局较差风险最高的亚人群，从而指导更密集的早期支持、治疗和医学随访。

由于产前 cfDNA 筛查现已常规识别 SCT 状况，且更多带有产前诊断的婴儿出现在儿科医生面前，迫切需要关于围生期和婴儿期合并症的当代证据来指导咨询和诊疗。我们的结果强调，咨询师和儿科医生可以让家庭放心，大多数婴儿的围生期过程是典型的，并且出现的大多数医疗状况在普通儿科人群中也很常见，儿科医生对此非常熟悉，且对循证干预措施反应良好。对于那些确实更常见并在生命第 1 年内造成挑战的医疗状况，预见性指导和密切监测可以促进适当的干预和及时的支持。

缩略语

AGA：适于胎龄儿 (average for gestational age)

AMA：高龄产妇 (advanced maternal age)

ASD：房间隔缺损 (atrial septal defect)

BW：出生体重 (birth weight)

BL：出生身长 (birth length)

CDC：美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention)

cfDNA：游离 DNA (cell-free DNA)

COMIRB：科罗拉多多机构审查委员会 (Colorado Multiple Institutional Review Board)

CVS：绒毛膜绒毛取样 (chorionic villus sampling)

GU：泌尿生殖系统 (genitourinary)

LGA：大于胎龄儿 (large for gestational age)

NICU：新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit)

NIH：美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health)

PE：压力平衡 (管) (pressure equalizing)

RR：相对风险 (relative risk)

SCT：性染色体三体 (sex chromosome trisomies)

SGA：小于胎龄儿 (small for gestational age)

VSD：室间隔缺损 (ventricular septal defect)

(王红英 译　王学谦 校)

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Birth Defects Orig Artic Ser. 1990;26(4):209–223. PubMed

2 Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? Eur J Hum Genet. 2008;16(2):163–170. PubMed doi: 10.1038/sj.ejhg.5201956

3 Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):622–626. PubMed doi: 10.1210/jc.2002-021491

4 Loughry L, Pynaker C, White M, Halliday J, Hui L. State-wide increase in prenatal diagnosis of klinefelter syndrome on amniocentesis and chorionic villus sampling: impact of noninvasive prenatal testing for sex chromosome conditions. Prenat Diagn. 2023;43(2):156–161. PubMed doi: 10.1002/pd.6103

5 Pediatrics AAo. Socioeconomic Survey of Pediatric Practices. American Academy of Pediatrics; 2009.

6 Robinson A. Studies on infants and children with sex chromosomal abnormalities. Adv Pathobiol. 1977;(6):214–226. PubMed

7 Robinson A, Bender BG, Linden MG. Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. Birth Defects Orig Artic Ser. 1990;26(4):225–228. PubMed

8 Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47,XXX in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1290–1300. PubMed doi: 10.1002/art.39560

9 Panimolle F, Tiberti C, Spaziani M, et al. Non-organ-specific autoimmunity in adult 47,XXY Klinefelter patients and higher-grade X-chromosome aneuploidies. Clin Exp Immunol. 2021;205(3):316–325. PubMed doi: 10.1111/cei.13616

10 Borodyanskya M, Tartaglia N, Davis S, Hagerman R. Tremor in children with sex chromosome aneuploidy. J Investig Med. 2007;55(1):S247.

11 Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. Am J Med Genet A. 2016;170(11):2870–2881. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.37688

12 Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1254–1260. PubMed doi: 10.1210/jc.2005-0697

13 Tartaglia N, Howell S, Davis S, et al. Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: background for the prospective eXtraordinarY babies study to identify early risk factors and targets for intervention. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020;184(2):428–443. PubMed doi: 10.1002/ajmg.c.31807

14 Hollingshead A. Four Factor Index of Social Status. Yale University Department of Psychology; 1975.

15 Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. Pediatrics. 2010;125(2):e214–e224. PubMed doi: 10.1542/peds.2009-0913

16 Egbe AC. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. Pediatr Neonatol. 2015;56(3):183–188. PubMed doi: 10.1016/j.pedneo.2014.10.002

17 Egbe A, Uppu S, Lee S, Stroustrup A, Ho D, Srivastava S. Congenital malformations in the newborn population: a population study and analysis of the effect of sex and prematurity. Pediatr Neonatol. 2015;56(1):25–30. PubMed doi: 10.1016/j.pedneo.2014.03.010

18 Centers for Disease Control and Prevention. NIS-Child Data Results: Breastfeeding Among U.S. Children Born 2015 -2022. Published 2023. Accessed April 1, 2025. https://www.cdc.gov/breastfeeding-data/survey/results.html

19 Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. J Pediatr. 2005;146(3):359–363. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.046

20 Choragudi S, Yosipovitch G. Trends in the prevalence of eczema

among US children by age, sex, race, and ethnicity from 1997 to 2018. JAMA Dermatol. 2023;159(4):454–456. PubMed doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6647

21 Zablotsky B, Black LI, Akinbami LJ. Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021. NCHS Data Brief. 2023;(459):1–8. PubMed doi: 10.15620/cdc:123250

22 Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics. 2011;128(1):e9–e17. PubMed doi: 10.1542/peds.2011-0204

23 Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One. 2012;7(4):e36226. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0036226

24 Justice NA, Le JK. Bronchiolitis. In: StatPearls [Internet]. Updated June 26, 2023. StatPearls Publishing. Accessed April 1, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/

25 Cacho F, Gebretsadik T, Anderson LJ, et al. Respiratory syncytial virus prevalence and risk factors among healthy term infants, United States. Emerg Infect Dis. 2024;30(10):2199–2202. PubMed doi: 10.3201/eid3010.240609

26 Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of rural and urban infants during the first year of life. Pediatrics. 2012;130(6):1084–1093. PubMed doi: 10.1542/peds.2012-0020

27 Howell S, Davis SM, Thompson T, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) results for participants of the eXtraordinarY babies study: screening, counseling, diagnosis, and discordance. J Genet Couns. 2023;32(1):250–259. PubMed doi: 10.1002/jgc4.1639

28 Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr. 2015;167(2):238–245. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057

29 Peng R, Zheng J, Xie HN, He M, Lin MF. Genetic anomalies in fetuses with tetralogy of Fallot by using high-definition chromosomal microarray analysis. Cardiovasc Ultrasound. 2019;17(1):8. PubMed doi: 10.1186/s12947-019-0159-x

30 Rudnik-Schöneborn S, Schüler HM, Schwanitz G, Hansmann M, Zerres K. Further arguments for non-fortuitous association of Potter sequence with XYY males. Ann Genet. 1996;39(1):43–46. PubMed

31 Barroeta JE, Stopyra GA. 47,XXY with associated bilateral renal agenesis. Arch Pathol Lab Med. 2004;128(3):e44–e45. PubMed doi: 10.5858/2004-128-e44-XWABRA

32 Nwosu BU, Hopkins TB. Newborn with klinefelter syndrome and posterior urethral valves. Urology. 2008;72(5):1033–1035. PubMed doi: 10.1016/j.urology.2008.05.015

33 Rao VS, Mooring PK. Ebstein's anomaly in XXY Klinefelter's syndrome. AJDC. 1970;120(2):164–165. PubMed doi: 10.1001/archpedi.1970.02100070108017

34 Cruz PV, Souza-Oliveira AC, Notaro SQ, et al. Prevalence of ankyloglossia according to different assessment tools: a meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2022;153(11):1026–1040.e31. PubMed doi: 10.1016/j.adaj.2022.07.011

35 O'Shea JE, Foster JP, O'Donnell CP, et al. Frenotomy for tongue-tie in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011065. PubMed doi: 10.1002/14651858.CD011065.pub2.

36 Cordray H, Raol N, Mahendran GN, et al. Quantitative impact of frenotomy on breastfeeding: a systematic review and metaanalysis. Pediatr Res. 2024;95(1):34–42. PubMed doi: 10.1038/s41390-023-02784-y

37 Salbenblatt JA, Meyers DC, Bender BG, Linden MG, Robinson A. Gross and fine motor development in 47,XXY and 47,XYY males. Pediatrics. 1987;80(2):240–244. PubMed doi: 10.1542/peds.80.2.240

38 Salbenblatt JA, Meyers DC, Bender BG, Linden MG, Robinson A. Gross and fine motor development in 45,X and 47,XXX girls. Pediatrics. 1989;84(4):678–682. PubMed doi: 10.1542/peds.84.4.678

39 Samango-Sprouse C, Rogol A. XXY: the hidden disability and a prototype for an infantile presentation of developmental dyspraxia (IDD). Infants Young Child. 2002;15(1):11–18. doi: 10.1097/00001163-200207000-00004

40 Martin S, Cordeiro L, Richardson P, Davis S, Tartaglia N. The association of motor skills and adaptive functioning in XXY/Klinefelter and XXYY syndromes. Phys Occup Ther Pediatr. 2019;39(4):446–459. PubMed doi: 10.1080/01942638.2018.1541040

41 Close S, Fennoy I, Smaldone A, Reame N. Phenotype and adverse quality of life in boys with Klinefelter syndrome. J Pediatr. 2015;167(3):650–657. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.037

42 Gianni ML, Bettinelli ME, Manfra P, et al. Breastfeeding difficulties and risk for early breastfeeding cessation. Nutrients. 2019;11(10):2266. PubMed doi: 10.3390/nu11102266

43 Daniel M, Kleis L, Cemeroglu AP. Etiology of failure to thrive in infants and toddlers referred to a pediatric endocrinology outpatient clinic. Clin Pediatr (Phila). 2008;47(8):762–765. PubMed doi: 10.1177/0009922808316989

44 Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(8):638–648. PubMed doi: 10.1016/S2468-1253(21)00111-4

45 Sood MR. Chronic functional constipation and fecal incontinence

in infants, children, and adolescents: treatment. In: Li BUK, ed. UpToDate. Wolters Kluwer; 2024.

46 Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. Pediatrics. 2018;142(6):e20181235. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-1235

47 Chen MM, Chang HC, Hsieh CF, Yen MF, Chen TH. Predictive model for congenital muscular torticollis: analysis of 1021 infants with sonography. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(11):2199–2203. PubMed doi: 10.1016/j.apmr.2005.05.010

48 Aarnivala HE, Valkama AM, Pirttiniemi PM. Cranial shape, size and cervical motion in normal newborns. Early Hum Dev. 2014;90(8):425–430. PubMed doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.05.007

49 Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Hum Reprod Update. 2008;14(1):49–58. PubMed doi: 10.1093/humupd/dmm027

50 Elliott CS, Halpern MS, Paik J, Maldonado Y, Shortliffe LD. Epidemiologic trends in penile anomalies and hypospadias in the state of California, 1985–2006. J Pediatr Urol. 2011;7(3):294–298. PubMed doi: 10.1016/j.jpurol.2011.03.006

51 Montag S, Palmer LS. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. ScientificWorldJournal. 2011;11:1470–1478. PubMed doi: 10.1100/tsw.2011.136

52 Pathai S, Cumberland PM, Rahi JS. Prevalence of and early-life influences on childhood strabismus: findings from the Millennium Cohort Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;164(3):250–257. PubMed doi: 10.1001/archpediatrics.2009.297

53 Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and metaanalysis of 260 studies. Int J Epidemiol. 2019;48(2):455–463. PubMed doi: 10.1093/ije/dyz009

54 Straathof EJM, Heineman KR, Hamer EG, Hadders-Algra M. Patterns of atypical muscle tone in the general infant population - Prevalence and associations with perinatal risk and neurodevelopmental status. Early Hum Dev. 2021;152:105276. PubMed doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105276

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(4):e2024068133*】