· 出生缺陷筛查与遗传诊断 ·

基于全外显子组测序联合拷贝数变异的发育迟缓/智力障碍儿童遗传学病因分析

苏薇，徐艳红，李红

安徽省儿童医院/国家儿童区域医疗中心康复科，安徽 合肥　230051

摘　要：目的　分析全外显子组测序（WES）联合拷贝数变异（CNV）在不明原因发育迟缓/智力障碍（DD/ID）患儿中的诊断价值，为其在临床中应用提供科学依据。**方法**　选取 2024 年 1—12 月在安徽省儿童医院康复科就诊的 109 例不明原因的 DD/ID 患儿为研究对象，回顾性分析 WES 结果，对获得的单核苷酸变异（SNV）、小片段插入/缺失（Indel）及 CNV 进行系统分析，并结合家系验证和临床表型进行综合判读。**结果**　在 SNV/Indel 分析中，共发现致病性变异 18 个、可能致病性变异 23 个，阳性诊断率为 37.61%。其中移码突变最常见（36.6%），合子状态以杂合为主（90.2%），主要遗传方式为常染色体显性遗传（48.8%）。CNV 分析共检出 12 例致病性（10 例）或可能致病性变异（2 例），涵盖多个神经发育相关基因，额外提升诊断率 11.01%。**结论**　WES 联合 CNV 分析提高了不明原因 DD/ID 患儿的分子诊断率，为遗传咨询和精准医疗提供重要依据。

关键词： 外显子测序；拷贝数变异；发育迟缓；智力障碍

中图分类号：R179　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2026)11-1183-06　doi:10.11852/zgetbjzz2025-0742

Genetic etiology analysis of developmental delay/intellectual disability in children based on whole-exome sequencing combined with copy number variation analysis

SU Wei, XU Yanhong, LI Hong

Department of Rehabilitation, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui 230051, China

Corresponding author: LI Hong, E-mail: lhong_mail@163.com

Abstract: **Objective**　To evaluate the diagnostic value of whole-exome sequencing (WES) combined with copy number variation (CNV) analysis in children with unexplained developmental delay or intellectual disability (DD/ID), so as to provide a reference for clinical practice. **Methods**　A retrospective study was conducted among 109 children with unexplained DD/ID who visited the Department of Rehabilitation, Anhui Provincial Children's Hospital, from January to December 2024. WES data were analyzed to systematically evaluate single nucleotide variants (SNV), small insertions/deletions (Indel), and CNV. Pathogenicity was comprehensively interpreted integrating family validation and clinical phenotypes. **Results**　SNV/Indel analysis identified 18 pathogenic and 23 likely pathogenic variants, with a diagnostic yield of 37.61%. Frameshift variants were the most prevalent (36.6%), and heterozygous variants constituted the majority (90.2%). Autosomal dominant inheritance was the most common mode (48.8%). Furthermore, CNV analysis identified 10 pathogenic or 2 likely pathogenic variants involving multiple genes associated with neurodevelopment, increasing the overall diagnostic yield by 11.01%. **Conclusion**　WES combined with CNV analysis significantly improves the molecular diagnostic yield in children with unexplained DD/ID, which provides crucial reference for genetic counseling and precision medicine.

Keywords: whole-exome sequencing; copy number variation; developmental delay; intellectual disability

发育迟缓（developmental delay，DD）通常指 5 岁以下儿童在运动、语言、认知、个人社交及适应性行为等两个或两个以上发育领域存在明显落后表现[1]。智力障碍（intellectual disability，ID）是指 18 岁前由多种因素引起的认知功能和社会适应能力明显障碍的临床综合征[2]。全球 5 岁以下儿童中的 DD 患病率约为 1%～3%，ID 全球患病率为 3.1%，严重影响患儿生活质量与家庭负担[3]。DD/ID 的

基金项目：安徽省卫健委科研项目（AHWJW2022b061）；安徽医科大学校科研项目（2021xkj230）

作者简介：苏薇（1988—），女，主治医师，学士学位，主要研究方向为儿童神经系统疾病的康复治疗。

通信作者：李红，E-mail：lhong_mail@163.com

病因复杂多样，约 50% 的病例与遗传因素密切相关，中重度患者中遗传病因的占比甚至超过 70%[4]。目前已发现 1 000 多个基因与 DD/ID 表型相关[5]。随着高通量二代测序技术的广泛应用，DD/ID 的遗传学诊断策略不断演进。从低深度全基因组拷贝数测序（copy number variation sequencing，CNV-seq）逐渐过渡到以全外显子组测序（whole exome sequencing，WES）为核心的精准检测流程。WES 能够有效检测单核苷酸变异（single nucleotide variants，SNV）、小片段插入/缺失（insertion-deletion variants，Indel）以及 CNV[6]，已被多个指南推荐为神经发育障碍的首选遗传学检测方法，其诊断率显著高于染色体微阵列分析（chromosome microarray analysis，CMA）[7]。本研究回顾性分析就诊于安徽省儿童医院康复科的 109 例病因不明 DD/ID 患儿的基因检测结果，旨在为临床诊断、遗传咨询及后续精准治疗提供理论参考。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究采用回顾性分析，选取 2024 年 1—12 月在安徽省儿童医院康复科就诊的 109 例临床诊断病因不明的 DD/ID 患儿为研究对象。纳入标准：1）符合 DD/ID 的国际诊断标准[1-2]；2）影像学及其他常规辅助检查未发现明确器质性异常，病因不明确；3）接受 WES 的患儿。排除标准：1）已明确诊断为由缺氧、感染、重度黄疸等因素引起的中枢神经系统损伤者；2）患有已知遗传代谢病。本研究通过安徽省儿童医院伦理委员会批准（EYLL-2023-026）。

1.2 方法

1.2.1 临床数据采集 患儿的临床数据通过医院健康登记系统进行收集。所有临床表型信息均使用中文人类表型标准术语（Chinese Human Phenotype Ontology，CHPO）及在线孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）进行标准化转换。

1.2.2 全外显子组测序 1）DNA 提取：采集 2mL 乙二胺四乙酸二钾（dipotassiumethylene diamine tetraacetate，EDTA-K2）抗凝的外周血样本，采用血液基因组柱式中量提取试剂盒（广州金域医学检验中心）提取基因组 DNA；2）文库构建：使用 IDT 公司提供的 xGen® Exome Research Panel v2.0 捕获探针与基因组 DNA 文库进行液体杂交，从而富集目标区域的 DNA 片段，构建全外显子文库，涵盖人类基因组中 19 396 个基因的编码区以及部分非编码区；3）测序：通过 Illumina 公司的 NovaSeq 6000 高通量测序平台进行 PE150 测序。

1.2.3 测序数据分析 主要采用 Sentieon 软件套装进行数据分析，基于 GRCh37/hg19（hs37d5）参考基因组进行比对和变异检测。SNV 和 Indel 分析采用 VEP 软件（Variant Effect Predictor）对变异进行注释，同时基于 ClinVar，OMIM，HGMD 和 gnomAD 等遗传性疾病数据库、变异数据库及人群大规模测序数据库对变异进行筛选。对于错义突变，使用 SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster、CADD 等算法进行有害性评估。对于剪切位点变异，采用 MaxEntScan、SpliceSiteFinder-like 等工具预测其对剪切的影响。判读标准设定：当上述 3 种及以上工具一致预测为“有害”或“疾病相关”时，该变异被纳入后续致病性分析。利用 CANOE、CNVnator、DeviCNV、ExomeDepth 等方法，对外显子区域的 CNV 进行分析，并与同批次的对照样本比较，获得每个区域的拷贝数值。通过对 CNV 区域内涉及的基因进行分析，并参考 Decipher、ClinVar、OMIM 等数据库，进行已知疾病基因注释与评估。

1.2.4 变异致病性分级 依据美国医学遗传学与基因组学学会（The American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）于 2021 年发布的最新指南[8]，对所有检出变异进行系统判读与分类，包括：致病性变异（pathogenic，P）、可能致病性变异（likely pathogenic，LP）、意义不明确变异（variant of uncertain significance，VUS）、可能良性变异（likely benign，LB）和良性变异（benign，B）。

1.2.5 Sanger 测序验证 通过 Sanger 测序验证 WES 检测到的变异。参考 GRCh37/hg19 基因组序列设计针对目标基因突变位点的特异性引物。引物设计完成后，均进行 BLAST 比对以确保无非特异性结合。使用 TAKARA EX Taq 酶（50μL PCR 反应体系）对患儿及其父母样本进行 DNA 扩增。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳验证，确保条带单一、清晰且大小符合预期。纯化后使用 ABI3730XL 测序仪进行测序分析，以确认突变位点及家系来源。

2 结 果

2.1 SNV/Indel 分析 对 109 例血液样本的 WES 结果进行分析，根据 ACMG 标准分级共发现致病性变异 18 个、可能致病性变异 23 个、意义不明确变异 50 个（45.87%），另有 18 例未检测到明确的致病变异。对其中 41 个致病性和可能致病性变异分析显示：变异类型包括移码突变 15 例（36.6%）、错义突变 13 例（31.7%）、无义突变 11 例（26.8%）、剪切位点变异 2 例（4.9%）；合子状态：杂合位点 37 例（90.2%）、半合子 3 例（7.3%）、纯合子 1 例（2.4%）；遗传方式：常染色体显性遗传（autosomal

dominant，AD）20 例（48.8%）、常染色体隐性遗传（autosomal recessive，AR）16 例（39.0%）、X 连锁显性遗传（X-linked dominant，XL）4 例（9.8%）、X 连锁隐性遗传（X-linked recessive，XLR）1 例（2.4%）。36 例家系验证中共检测到 16 例新生突变，7 例来源于父亲，13 例来源于母亲。变异涉及 1～22 号染色体及 X 染色体 19 条体，其中 2 号染色体变异最集中（6 例，14.6%），X 染色体次之（5 例，12.2%）。所鉴定的 41 条变异共关联 39 种遗传性疾病，包括神经发育障碍、先天性心脏缺陷、代谢紊乱等多种表型，反映出本队列的遗传异质性和临床多样性。此外，特定基因的重复变异亦表现出较高的临床一致性。2 例携带 *CDK*13 基因的错义变异，表现为先天性心脏缺陷、面部畸形特征及智力发育障碍（MIM：617360）。2 例检测到 *EMC*10 基因变异，其中 1 例无义突变，1 例移码突变，均表现为神经发育障碍及可变的癫痫发作（MIM：619264）。2 例携带 *KAT*6*A* 基因变异导致 Arboleda-Tham 综合征（MIM：616268）。见表 1。

表 1　WES 阳性结果中致病变异和疑似致病变异的 SNV/Indel

Tab. 1　SNV/Indel of pathogenic and likely pathogenic variation in positive WES results

序号	ACMG 评级	基因	变异位点	变异信息	变异类型	合子	关联疾病（MIM）	遗传方式	变异来源	ACMG 证据代码
1	P	*ZMYM2*	chr13：20593720	NM_197968.4：c.1546C＞T（p.Arg516＊）	无义突变	杂合	神经发育-颅面综合征伴可变的肾脏和心脏异常（619522）	AD	未明确	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
2	P	*UGT*1*A*1	chr2：234681059	NM_000463.3：c.1456T＞G（p.Tyr486Asp）	错义突变	杂合	Crigler-Najjar 综合征Ⅰ型（218800）	AR	母亲	PM1＋PM2＋PP3＋PP4
3	LP	*TUBB2A*	chr6：3154902	NM_001069.3：c.533C＞T（p.Thr178Met）	错义突变	杂合	复杂性皮质发育不良伴其他脑畸形 5 型（615763）	AD	新发变异	PS2＋PM2＋PP3＋PP4
4	LP	*CUL*3	chr2：225360632	NM_003590.5：c.1759dup（p.Thr587Asnfs＊20）	移码突变	杂合	神经发育障碍伴或不伴孤独症谱系障碍或癫痫发作（619239）	AD	未明确	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
5	LP	*TRIO*	chr5：14270959	NM_007118.4：c.183del（p.Ala62Leufs＊8）	移码突变	杂合	常染色体显性遗传性智力发育障碍 44 型伴小头畸形（617061）	AD	父亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
6	P	*PLEKHG*2	chr19：39907506	NM_022835.3：c.610C＞T（p.Arg204Trp）	错义突变	杂合	脑白质营养不良和获得性小头畸形伴或不伴肌张力障碍（616763）	AR	母亲	PM1＋PM2＋PP3＋PP4
7	P	*SCN*2*A*	chr2：166198875	NM_001040142.2：c.2458C＞T（p.Gln820＊）	无义突变	杂合	发育性和癫痫性脑病 11 型（613721）	AD	新发变异	PVS1＋PS2＋PM2＋PP3＋PP4
8	LP	*KMT*2*A*	chr11：118478093	NM_001197104.2：c.3461G＞A（p.R1154Q）	错义突变	杂合	Wiedemann-Steiner 综合征（605130）	AD	未明确	PM2＋PP3＋PP4
9	LP	*WDR*73	chr15：84646310-84646313	NM_032856.5：c.388_391del（p.E130Kfs＊50）	移码突变	杂合	Galloway-Mowat 综合征 1 型（251300）	AR	父亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
10	LP	*CDK*10	chr16：89758888	NM_052988.5：c.449del（p.Gly150Alafs＊15）	移码突变	杂合	Al Kaissi 综合征（617694）	AR	父亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
11	P	*GALC*	chr14：88406259	NM_000153.4：c.1901T＞C（p.Leu634Ser）	错义突变	杂合	Krabbe 病（245200）	AR	父亲	PM1＋PM2＋PP3＋PP4
12	LP	*MYT*1*L*	chr2：1915795	NM_001303052.2：c.1706G＞A（p.Arg569Gln）	错义突变	杂合	常染色体显性遗传性智力发育障碍 39 型（616521）	AD	新发变异	PS2＋PM2＋PP3＋PP4
13	P	*CDK*13	chr7：40046007	NM_003718.5：c.2525A＞G；p.N842S	错义突变	杂合	先天性心脏缺陷、面形的面部特征和智力发育障碍（617360）	AD	新发变异	PS2＋PM1＋PM2＋PP3＋PP4
14	LP	*EMC*10	chr19：50979871	NM_206538.4：c.70C＞T（p.Arg24＊）	无义突变	杂合	神经发育障碍伴脑形面容和可变的癫痫发作（619264）	AR	母亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
15	LP	*CLCNKB*	chr1：16376198	NM_000085.5：c.866＋1G＞A	剪切位点变异	杂合	Bartter 综合征 3 型（607364）	AR	母亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
16	P	*EMC*10	chr19：50982313	NM_206538.4：c.287del（p.Gly96Alafs＊9）	移码突变	杂合	神经发育障碍伴脑形面容和可变的癫痫发作（619264）	AR	父亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
17	LP	*MTSS*2	chr16：70697813	NM_138383.3：c.2011C＞T（p.Arg671Trp）	错义突变	杂合	智力发育障碍伴眼部异常和独特的面部特征（620086）	AD	新发变异	PS2＋PM2＋PP3＋PP4
18	P	*KAT*6*A*	chr8：41834793	NM_006766.5：c.1096C＞T（p.Arg366＊）	无义突变	杂合	Arboleda-Tham 综合征（616268）	AD	未明确	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
19	LP	*MUSK*	chr9：113549991	NM_005592.4：c.1800T＞A（p.Tyr600＊）	无义突变	杂合	胎儿运动不能发育序列 1 型（208150）	AR	父亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
20	LP	*SMARCC*2	chr12：56565496	NM_001330288.2：c.2152C＞T（p.Arg718＊）	无义突变	杂合	Coffin-Siris 综合征 8 型（618362）	AD	母亲	PVS1＋PM2＋PP3＋PP4
21	LP	*ZNF*526	chr19：42730344	NM_133444.3：c.1789C＞T（p.Arg597＊）	无义突变	杂合	Dentici-Novelli 神经发育综合征（619877）	AR	新发变异	PVS1＋PS2＋PM2＋PP3＋PP4

续表

序号	ACMG 评级	基因	变异位点	变异信息	变异类型	合子	关联疾病(MIM)	遗传方式	变异来源	ACMG 证据代码
22	P	*KAT6A*	chr8:41800397	NM_006766.5:c.2350del(p.Ser784Leufs*26)	移码突变	杂合	Arboleda-Tham 综合征(616268)	AD	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
23	LP	*GRIN2A*	chr16:9923470	NM_001134407.3:c.1817G>A(p.Trp606*)	无义突变	杂合	局灶性癫痫伴语言障碍,伴或不伴智力发育受损(245570)	AD	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
24	LP	*ZEB2*	chr2:145147529	NM_014795.4:c.3134A>T(p.His1045Leu)	错义突变	杂合	Mowat-Wilson 综合征(235730)	AD	新发变异	PS2+PM2+PP3+PP4
25	P	*NF1*	chr17:29661945	NM_001042492.3:c.5902C>T(p.Arg1968*)	无义突变	杂合	I 型神经纤维瘤病(162200)	AD	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
26	LP	*PTCHD1*	chrX:23411610_23411611	NM_173495.3:c.1975_1976del(p.Glu659Argfs*4)	移码突变	半合	X 连锁自闭症易感性 4 型(300830)	XL	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
27	LP	*SGSH*	chr17:78187645	NM_000199.5:c.703G>A(p.Asp235Asn)	错义突变	杂合	粘多糖贮积症ⅢA 型(252900)	AR	母亲	PM2+PP3+PP4
28	LP	*INPP5K*	chr17:1413049	NM_016532.4:c.306del(p.Lys103Serfs*34)	移码突变	杂合	先天性肌营养不良,伴白内障和智力障碍(617404)	AR	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
29	P	*CDK13*	chr7:40046007	NM_003718.5:c.2525A>G(p.N842S)	错义突变	杂合	先天性心脏缺陷,畸形的面部特征和智力发育障碍(617360)	AD	新发变异	PS2+PM1+PM2+PP3+PP4
30	P	*SYNGAP1*	chr6:33437853	NM_006772.3:c.949del(p.L317Cfs*30)	移码突变	杂合	智力发育障碍 5 型(612621)	AD	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
31	LP	*GNAS*	chr20:58853609	NM_001410913.1:c.344G>A(p.W115*)	无义突变	杂合	进行性异位骨化(166350)	AD	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
32	LP	*TTN*	chr2:17944503	NM_001267550.2:c.67421dup(p.Pro22475Alafs*4)	移码突变	杂合	家族性肥厚型心肌病 9 型(613765)	AD	未明确	PVS1+PM2+PP3+PP4
33	P	*NEXMIF*	chrX:73960934	NM_001008537.3:c.3458dup(p.Asn153Lysfs*8)	移码突变	半合	X 连锁智力发育障碍 98 型(300912)	XL	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
34	P	*ZC4H2*	chrX:64141783_64141792	NM_018684.4:c.130_139del(p.His44Asnfs*22)	移码突变	杂合	Wieacker-Wolff 综合征(314580)	XL	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
35	LP	*PIDD1*	chr11:800453	NM_145886.4:c.2042-2A>G	剪切位点变异	杂合	常染色体隐性遗传性智力发育障碍 75 型,伴神经精神症状和可变的无脑回畸形(619827)	AR	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
36	LP	*NDUFAF6*	chr8:96037269	NM_152416.4:c.334dup(p.Pro112Alafs*47)	移码突变	杂合	核型线粒体复合体缺乏症 17 型(618239)	AR	母亲	PVS1+PM2+PP3+PP4
37	LP	*ADSL*	chr22:40742633	NM_000026.4:c.71C>T(p.Pro24Leu)	错义突变	杂合	腺苷酰琥珀酸酶缺陷症(103050)	AR	母亲	PM2+PP3+PP4
38	P	*PDHA1*	chrX:19377731	NM_000284.4:c.1133G>A(p.Arg378His)	错义突变	杂合	丙酮酸脱氢酶 E1-α 缺乏症(312170)	XL	新发变异	PS2+PM1+PM2+PP3+PP4
39	P	*ZIC2*	chr13:100635081	NM_007129.5:c.763G>T(p.Glu255*)	无义突变	杂合	前脑无裂畸形 5 型(609637)	AD	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
40	P	*SLC6A8*	chrX:152958750_152958754	NM_005629.4:c.945_949del(p.Phe315Leufs*148)	移码突变	半合	脑肌酸缺陷综合征 1 型(300352)	XLR	新发变异	PVS1+PS2+PM2+PP3+PP4
41	P	*ERCC8*	chr5:60214093_60214097	NM_000082.4:c.3694_398del(p.Leu132Asnfs*6)	移码突变	纯合	Cockayne 综合征 A 型(216400)	AR	父亲	PVS1+PM2+PP3+PP4

2.2 拷贝数变异分析 CNV 分析共鉴定出 12 例变异,其中致病性 10 例,可能致病性 2 例,分布于 1、2、5、7、15、16、18、19、22 及 Y 染色体,变异大小为 0.15kb～13.96Mb。变异类型以杂合缺失为主,共 9 例,重复型 3 例。变异来源分析显示 4 例为新发变异,1 例来源于父亲,3 例来源于母亲,4 例未进行家系验证。多数 CNV 涵盖已知神经发育相关基因,如 7q11.23 的 *ELN* 基因关联 Williams-Beuren 综合征;15q11.2 的 *CYFIP1* 基因与神经发育功能调控相关;22q11.21 的 *TBX1* 与心脏及面部发育异常关系密切。另发现 1 例患儿母亲携带 22q11.21 区段的缺失(2.29 Mb),符合 DiGeorge 综合征的特征性缺失区域(MIM:188400),但患儿样本未见异常。见表 2。

2.3 动态重复扩增分析 发现 2 例动态重复扩增变异:1 例患儿 *DMPK* 基因 CTG 重复扩增(>100 次,致病阈值≥50),符合强直性肌营养不良 1 型(MIM:160900)的诊断;另 1 例为患儿母亲携带 *ATXN8OS* 基因 CAG/CTG 重复扩增(89 次,致病阈值≥80 次),提示脊髓小脑性共济失调 8 型(MIM:608768),但患儿样本未检测到。见表 3。

表 2 基于 WES 的 CNV 结果分析

Tab. 2 Analysis of CNV results based on WES

ACMG 评级	染色体位置	变异类型	大小（拷贝数）	相关疾病(OMIM)	变异来源	相关基因
P	7q11.23	杂合缺失	1.66Mb	Williams-Beuren 综合征(194050)	新发变异	*ELN*、*FKBP6*、*DNAJC30* 等
P	15q11.2	杂合缺失	343Kb	染色体 15q11.2 缺失综合征(615656)	父亲	*NIPA1*，*NIPA2*，*CYFIP1* 等
LP	16q24.3	杂合缺失	—	Al Kaissi 综合征(617694)	母亲	*CDK10*
P	18q21.2q21.31	杂合缺失	5.57Mb	Pitt-Hopkins 综合征(610954)	未明确	*DCC*，*TCF4* 等
P	Yp11.32q12	重复	—	47,XYY 综合征	新发变异	*SHOX*、*CSF2RA*、*SRY* 等
P	22q11.21	重复	3.2Mb	染色体 22q11.2 重复综合征(608363)	新发变异	*TBX1*、*PRODH*、*COMT* 等
P	2p16.3	杂合缺失	6.29kb	染色体 2p16.3 缺失综合征(614332)	新发变异	*NRXN1*
P	19q12-q13.31	重复	13.96Mb	—	未明确	*POP4*、*PLEKHF1*、*C19orf12* 等
P	5q35.3	杂合缺失	893Kb	5q35 缺失相关(ORPHA:1627)	未明确	*NSD1*，*SLC34A1*，*DDX41* 等
P	2p25.2p25.1	杂合缺失	5.1Mb	智力发育障碍伴小头畸形和伴或不伴眼部畸形或低促性腺激素性性腺功能减退症(615866)	未明确	*SOX11*，*KIDINS220*，*CPSF3* 等
LP	1p36.23	杂合缺失	141.8Kb	神经发育障碍伴或不伴大脑、眼睛或心脏异常(616975)	母亲	*RERE*
P	5q12.1	杂合缺失	0.15kb	Cockayne 综合征 A 型(216400)	母亲	*ERCC8*
P*	22q11.21	缺失	2.29Mb	DiGeorge 综合征(188400)	未明确	*DGCR6*、*PRODH*、*DGCR5* 等

注：* 为 31 号受检者母亲样本。

表 3 动态重复扩增分析

Tab. 3 Analysis of results from dynamic repetitive amplification

样本	基因	突变位置	重复单元	等位基因	参考值	相关疾病(MIM)	遗传方式
受检者	*DMPK*	chr19:45770204-45770264	CTG	5/>100	≥50	强直性肌营养不良 1 型(160900)	AD
受检者母亲	*ATXN8OS*	chr13:70139383-70139428	CAG/CTG	15/89	≥80	脊髓小脑性共济失调 8 型(608768)	AD

3 讨 论

3.1 全外显子组测序在 DD/ID 患儿中的诊断效能

本研究 WES 的阳性诊断率为 37.61%，这与既往不同国家和地区的研究发现存在差异。韩国 2023 年的一项研究中 WES 的诊断率为 48.8%[9]，日本针对 101 例存在神经发育异常表现患者群体的 WES 诊断率为 53.3%[10]，而中国云南省的研究则在 93 例患儿中发现 43.0%的致病性变异[11]。诊断率差异主要与纳入人群的临床表型有关。本研究大多数患儿临床表现相对轻微，而癫痫、多系统畸形等已被证实能显著提升 WES 诊断率[12]。此外，WES 在内含子变异、三核苷酸重复扩增及甲基化异常检测方面存在一定盲区，对 CNV 的检测灵敏度也低于专用平台[13]，临床表型异质性和变异解读标准不一致亦影响结果的可比性[14]。本研究中，45.87%的患儿被检出 VUS，大多集中于已知的神经发育关键基因的非热点区域。部分 VUS 可能具有潜在致病效应，但受限于临床证据不足或功能实验缺失而无法定级。对于此类 VUS，应开展针对性的体外功能实验，积累更大样本量的表型-基因型证据，定期对 VUS 进行再分析，随着 ClinVar 等数据库的更新，部分 VUS 有望被重新分类为致病变异。本研究中遗传方式以 AD(48.8%)和 AR(39.0%)为主，反映出 DD/ID 的高度遗传异质性。家系验证显示新发突变比例显著，与既往研究结果一致[15]。约 55.56%的变异来源于父母的携带状态，明确变异亲源性对家庭再生育风险评估至关重要[16]。AR 疾病父母面临 25%复发风险，需进行产前或胚胎植入前遗传学检测；AD 患病父母则需警惕不完全外显或生殖系嵌合的可能性。因此，对于携带者父母，重点在于优生优育指导；而对于表型轻微的患病父母，则需结合详细的家族史调查，警惕疾病在家族中的垂直传递。

3.2 拷贝数变异联合分析的价值与局限

本研究基于 WES 数据共识别出 12 个致病性或可能致病性 CNV，额外提高诊断率 11.01%。与既往研究一致，整合 WES 与 CNV 检测可提升神经发育障碍的遗传诊断率[17]。已有文献报道，染色体微阵列和 CNV 测序可解释 10%～20%的 ID 病例[18]。基于 WES 的 CNV 分析有助于识别未被数据库涵盖的罕见拷贝数变异综合征，将 CNV 分析与常规 SNV/Indel 筛查整合，可提升 WES 的综合诊断能力。然而，WES 进行 CNV 分析仍存在假阳性率高、敏感性有限等局限[19]，未确诊患者可进一步结合其他平台进行验证。

3.3 动态突变与家系筛查在遗传诊断中的意义

研究检出两例 CTG/CAG 重复异常，分别提示强直

性肌营养不良 1 型与脊髓小脑性共济失调 8 型。其中，脊髓小脑性共济失调 8 型变异仅存在于母体，可能涉及母体嵌合或组织特异性表达差异，提示动态突变应考虑多组织样本及高深度测序策略联合应用[20]。另有 1 例母亲携带 22q11.21 区段缺失但未遗传至子代，进一步强调家系遗传筛查对疾病预防与遗传咨询的意义。

本研究亦存在局限性。WES 在深度调控区、染色体重排及三倍体异常识别方面能力有限，未来可与全基因组测序或 CMA 联合使用；部分 CNV 与动态突变未完成家系验证，且缺乏功能实验验证，需长期随访进一步确认其致病性，或借助细胞或动物模型探索关键突变的致病机制。

综上所述，本研究通过多模态遗传检测手段，系统解析了不明原因 DD/ID 患儿的遗传学特征，揭示了 SNV/Indel、CNV 及动态重复扩增变异在该人群中的分布模式及其临床关联，为精准医学诊断与遗传咨询提供了重要参考，也为相关疾病机制研究和潜在治疗靶点的开发奠定了基础。

利益冲突声明 本文不存在利益冲突

数据可用性声明 本研究的原始数据因涉及参与者隐私保护、伦理限制及法律约束等原因，无法公开共享。经脱敏处理后的数据可根据合理请求，向负责人苏薇（邮箱：328480704@qq.com）申请获取。申请人须通过伦理委员会审批，并签署数据使用协议。

参考文献

[1] Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability[J]. Clin Med, 2017, 17(6): 558-561.

[2] Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society[J]. Neurology, 2003, 60(3): 367-380.

[3] McLeod S, Kawamura A, Orsino A. Assessing children and youth with global developmental delay and intellectual developmental disorder[J]. Paediatr Child Health, 2026, 31(6): 690-697.

[4] Ismail FY, Shapiro BK. What are neurodevelopmental disorders? [J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(4): 611-616.

[5] Pauper M, Kucuk E, Wenger AM, et al. Correction: Long-read trio sequencing of individuals with unsolved intellectual disability[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(4): 720.

[6] Vissers LELM, van Nimwegen KJM, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology[J]. Genet Med, 2017, 19(9): 1055-1063.

[7] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: Exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders[J]. Genet Med, 2019, 21(11): 2413-2421.

[8] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Correction: Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2021, 23(11): 2230.

[9] Jo YH, Choi SH, Yoo HW, et al. Clinical use of whole exome sequencing in children with developmental delay/intellectual disability[J]. Pediatr Neonatol, 2024, 65(5): 445-450.

[10] Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, et al. Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing [J]. Clin Genet, 2021, 100(1): 40-50.

[11] 王静，刘芸，黄浩宇，等. 不明原因发育迟缓/精神发育迟缓儿童基因检测结果研究[J]. 中国全科医学，2023，26(8)：933-938.
Wang J, Liu Y, Huang HY, et al. Developmental delay/mental retardation of unknown origin in children: Genetic analysis of 93 cases[J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(8): 933-938. (in Chinese)

[12] Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K, et al. Clinical exome sequencing: Results from 2 819 samples reflecting 1 000 families[J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(2): 176-182.

[13] Han JY, Lee IG. Genetic tests by next-generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability[J]. Clin Exp Pediatr, 2020, 63(6): 195-202.

[14] Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Verhoeven JS, et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability[J]. Epilepsia, 2019, 60(1): 155-164.

[15] Garcia-Salinas OI, Hwang S, Huang QQ, et al. The impact of ancestral, genetic, and environmental influences on germline*de novo* mutation rates and spectra[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 4527.

[16] Du X, Gao X, Liu X, et al. Genetic diagnostic evaluation of trio-based whole exome sequencing among children with diagnosed or suspected autism spectrum disorder[J]. Front Genet, 2018, 9: 594.

[17] Zhai Y, Zhang Z, Shi P, et al. Incorporation of exome-based CNV analysis makes trio-WES a more powerful tool for clinical diagnosis in neurodevelopmental disorders: A retrospective study [J]. Hum Mutat, 2021, 42(8): 990-1004.

[18] Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders [J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(1): 9-18.

[19] Rajagopalan R, Murrell JR, Luo M, et al. A highly sensitive and specific workflow for detecting rare copy-number variants from exome sequencing data[J]. Genome Med, 2020, 12(1): 14.

[20] 王雨，马小萍，姚蕊，等. 宁夏地区全面发育迟缓/智力障碍患儿的遗传学病因分析[J]. 中国儿童保健杂志，2024，32(9)：1008-1013.
Wang Y, Ma XP, Yao R, et al. Genetic etiology analysis of children with developmental delay and intellectual disabilities in Ningxia region[J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(9): 1008-1013. (in Chinese)

收稿日期：2025-07-07 **修回日期**：2026-05-27 **本文编辑**：李少闻