·临床研究·

宁夏地区全面发育迟缓/智力障碍患儿的遗传学病因分析

王雨[1]，马小萍[2]，姚蕊[2]，杜田菊[2]，李华[2]，刘丽[2]

1. 宁夏医科大学，宁夏回族自治区 银川 750004；2. 银川市第一人民医院儿童康复科

摘 要：目的 了解宁夏地区全面发育迟缓/智力障碍(GDD/ID)患儿的遗传学病因，为疾病的早期诊断及干预提供依据。**方法** 选取 2018 年 1 月－2023 年 2 月就诊于银川市第一人民医院儿童康复科符合标准的 GDD/ID 患儿 239 例，年龄 0～14 岁，应用 WES 进行检测，收集阳性患儿和部分阴性患儿的临床资料进行归纳总结及统计分析。**结果** 总共筛选出阳性患儿 62 例，总检出率为 25.97%，包括 12 例 CNV 和 50 例 SNV/indel。其中 GDD 57 例，ID 5 例，男∶女比例为 32∶30。阳性病例和部分阴性病例组面部小畸形($\chi^2=26.07$)、癫痫($\chi^2=6.61$)、大运动发育迟缓($\chi^2=42.43$)、肌张力异常($\chi^2=17.90$)、孤独症($\chi^2=15.49$)检出率比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。98.39%的阳性患儿有大运动发育迟缓。阳性 CNV 组、阳性 SNV/indel 组间智力障碍程度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** GDD/ID 的病因复杂，遗传因素占比较多，对于合并有面部畸形、癫痫、大运动发育迟缓、肌张力异常的患儿行 WES 检测，可提高检出率，而对于合并孤独症的患儿检出率会降低。

关键词： 全面发育迟缓；智力障碍；全外显子组测序

中图分类号：R749.94 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)09-1008-06 doi:10.11852/zgetbjzz2023-1167

Genetic etiology analysis of children with developmental delay and intellectual disabilities in Ningxia region

WANG Yu[1], MA Xiaoping[2], YAO Rui[2], DU Tianju[2], LI Hua[2], LIU Li[2]

1. Ningxia Medical University, Yinchuan, the Ningxia Hui Autonomous Region 750004, China;

2. Department of Children's Rehabilitation, The First People's Hospital of Yinchuan

Corresponding author: LIU Li, E-mail: 2247939167@qq.com

Abstract: Objective To understand the genetic etiology of children with global developmental delay (GDD)/intellectual disability (ID) in Ningxia region, in order to provide a basis for early diagnosis and intervention of the disease. **Methods** A total of 239 children with GDD/ID who met the standards and were treated in the Children's Rehabilitation Department of the First People's Hospital of Yinchuan City from January 2018 to February 2023, aged 0 - 14 years, were selected for testing using WES. Clinical data of positive and partially negative children were collected for summarization and statistical analysis. **Results** A total of 62 positive children were screened out, with an overall detection rate of 25.97%, including 12 cases of CNV and 50 cases of SNV/indel. Among them, there were 57 cases of GDD and 5 cases of ID, with a male to female ratio of 32∶30. Significant differences were observed in the main clinical phenotypes between positive and partially negative patients ($P<0.05$), including facial deformities ($\chi^2=26.07$), epilepsy ($\chi^2=6.61$), delayed motor development ($\chi^2=42.43$), abnormal muscle tone ($\chi^2=17.90$), and autism ($\chi^2=15.49$). Totally 98.39% of positive children had delayed motor development. There was no significant difference in the degree of intellectual disability between the positive CNV group and the positive SNV/indel group ($P>0.05$). **Conclusions** The etiology of GDD/ID is complex, with a high proportion of genetic factors. WES testing can improve the detection rate for children with facial deformities, epilepsy, delayed motor development, and abnormal muscle tone, while the detection rate decreases for children with autism.

Keywords: global developmental delay; intellectual disability; whole exome sequencing

全面发育迟缓(global developmental delay，GDD)/智力障碍(intellectual disability，ID)是一类常见的神经发育障碍性疾病，主要表现为发育迟缓、不同程度的智力障碍、肌张力异常以及各系统畸形，

基金项目：银川市科技创新重大重点专项(2021-SF-006)

作者简介：王雨(1992-)，女，住院医师，在读硕士研究生，主要研究方向为小儿康复。

通信作者：刘丽，E-mail：2247939167@qq.com

常共患孤独症、癫痫、注意缺陷多动障碍等疾病[1]。ID 这个术语通常应用于≥5 岁的儿童。GDD 专用于<5 岁，在≥2 个能区（大运动或精细运动、语言、认知、社交和社会适应能力等）未达到预期的发育标志，且无法接受系统性智力功能评估，包括年龄太小而无法参与标准化测试的儿童[1]。据国内外相关研究报道，GDD/ID 患病率约为 1%～3%[2]。此类疾病不但给患者造成终生影响，同时也给整个家庭和社会带来沉重的负担。

GDD/ID 的病因复杂，包括环境因素、遗传因素等，其中遗传学病因包括染色体核型异常、拷贝数变异（copy number variation，CNV）、小的插入和缺失（indel）及单核苷酸变异（single nucleotide variation，SNV）等[3]。目前临床上明确 GDD/ID 遗传学病因较为常用的方法为全外显子组测序（whole exome sequencing，WES）。WES 是指对基因组几乎全部外显子区域的 DNA 进行测序，它既可检测 SNV、indel，也可检测部分 CNV[4-5]。据统计 WES 对本疾病的诊断率为 16%～45%，远高于其他检测方法[3]。因此，本研究通过行 WES 检测来明确部分 GDD/ID 的病因，并分析总结与遗传因素高度相关的临床表型，为后期 GDD/ID 的诊断提供更多的理论依据。

1　对象和方法

1.1　对象　选取 2018 年 1 月－2023 年 2 月就诊于银川市第一人民医院儿童康复科符合标准的 GDD/ID 患儿 239 例，其中男 138 例，女 101 例，年龄范围 0～14 岁。诊断标准：根据《美国精神疾病诊断与统计学手册（第 5 版）》（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th ed，DSM-5）定义，利用适合年龄的量表结合临床评估并确认 GDD/ID 的诊断。纳入标准：1）符合 GDD/ID 的诊断标准；2）家属同意进行 WES 检查。排除标准：1）有明确的脑外伤史、颅内感染及中毒等原因所致的 GDD/ID；2）临床资料不完善的患儿；3）排除与患者表型相关的染色体核型阳性结果。本研究通过银川市第一人民医院伦理委员会批准（KY-2021-024）。

1.2　方法

1.2.1　病例资料　对于符合纳入标准的 239 例患儿行 WES 的检测，筛选出致病（pathogenic，P）及可能致病（likely pathogenic，LP）的结果，并通过回顾性审查病历收集这些阳性患儿与部分阴性患儿（仅纳入资料完善阴性患儿）的临床资料。根据发育商（development quotient，DQ）、智商（intelligence quotient，IQ）和社会适应能力将患儿的智力障碍分为 4 类：轻度（DQ/IQ：50～70）；中度（DQ/IQ：35～49）；重度（DQ /IQ：21～34）；极重度（DQ/IQ<21）[6]。

1.2.2　标本的采集及遗传分析　经受检者家属知情同意后，应用 EDTA 抗凝管采集患儿和父母的静脉血 2mL，在 2℃～8℃的温度下保存运输，样本外送第三方生物公司检测，该公司应用 Illumina 二代测序仪进行测序，平均深度达到 100 乘。

1.2.3　数据分析　对于阳性检测报告的结果，根据检测方法分为两类：1）CNV，2）SNV/indel。对以上资料结合患儿临床表型进行统计学分析。

1.3　统计学方法　采用 SPSS 26.00 软件对数据进行统计学处理，采用 χ^2 检验（当样本量 $n\geq40$，最小理论频数 $T\geq5$ 时）、校正 χ^2 检验（$n\geq40$，$1\leq T<5$ 时）或 Fisher 确切概率法（$n<40$ 或 $T<1$）对阳性 CNV 组与阳性 SNV/indel 组、总的阳性组和部分阴性组患儿的主要临床表型进行比较。阳性 CNV 组与阳性 SNV/indel 组患儿的智力障碍程度比较采用 Wilcoxon 秩和检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　阳性患儿的临床资料分析　总共筛选出阳性患儿 62 例，其中 GDD 57 例，ID 5 例，男女比例为 32∶30，0～3 岁 50 例，3 岁以上 12 例。WES 检测结果为 12 例 CNV 和 50 例 SNV/indel。

2.2　WES 的筛查结果

2.2.1　阳性结果中 P 和 LP 的 CNV　通过 WES 检测出 12 例 P 及 LP 的 CNV 患儿，包括 12 个 P 的 CNV，1 个 LP 的 CNV，其中 1 个患儿有两种 P 的 CNV，检出率为 5.02%。这些片段包含 15q11.2-13.1 缺失、1p36.33p36.32 缺失各 3 例，其余 CNV 各 1 例。见表 1。

阳性 CNV 中有 12 例缺失、1 例重复，片段缺失与重复的比例为 12∶1。12 例患儿中有 7 例进行了家系 WES 检测，其中 6 例变异为新发变异 de novo（85.71%），1 例患儿的致病性变异来源于母亲，考虑 de novo 占比较高。

2.2.2　阳性结果中 P 和 LP 的 SNV/indel　通过 WES 检测出 50 例与临床表型相关的 P 及 LP 的 SNV、indel 的患儿，检出率为 20.92%，涉及的 50 个基因突变包括 *STXBP1*、*TCF4*、*SLC18A2*、*DNMT3A*、*KIF1A*、*PCDH19* 等，其中 *TSC2* 检出 3 例，*TCF4*、*MSTO1*、*CASK* 各检出 2 例，其余各 1 例。见表 2。

表 1 WES 阳性结果中 P 和 LP 的 CNV

Tab. 1 CNV of P and LP in positive WES results

编号	性别 年龄	染色体区带	类型	片段大小(Mb)	致病性	关键基因	致病来源	智力障碍程度	诊断
1	女 3岁7月	18p11.32p11.21	缺失	12.5	P	*TGIF*、*PIEZO2* 等	de novo	中度	18p 缺失综合征
		8q24.3	重复	1.95	P	*PLEC*、*GPAA1* 等	de novo		精神发育迟滞、身材矮小以及面部畸形
2	女 2岁6月	16p13.11	缺失	1.55	P	*MYH11*、*ABCC6* 等	母亲	轻度	16p13.11 微缺失综合征
3	男 8月	15q11-13	缺失		LP	*UBE3A*、*SNRPN* 等		中度	天使综合征(AS)
4	男 2岁7月	6q12-q14.1	缺失	13.61	P	*ELOVL4*、*KCNQ5* 等		轻度	常染色体显性遗传的脊髓小脑性共济失调 34 型
5	女 3岁5月	12q21.1q21.33	缺失	20.03	LP	*ALX1*、*POC1B* 等		重度	
6	男 3岁	22q13.31-q13.33	缺失	3.18	P	*TYMP*、*TUBGCP6* 等		中度	22q13.3 缺失综合征
7	男 1岁	15q11.2q13.1	缺失	7.82	P	*GABRB3*	de novo	重度	AS
8	男 10月	15q11.2-q13.2	缺失	6.79	P	*GABRA5*、*GABRB3* 等	de novo	重度	AS
9	女 2岁	22q13.31-22q13.33	缺失		P			极重度	
10	男 3月	1p36.33p36.31	缺失	5.4	P	*B3GALT6*、*DVL1* 等	de novo	重度	1p36 缺失综合征
11	男 5月	1p36.33p36.32	缺失	1.40	P	*GNB1*、*SKI* 等	de novo	中度	常染色体显性智力发育障碍 42 型
12	男 2岁3月	1p36.33p36.31	杂合缺失	5.23	P	*VWA1*、*PEX10* 等	de novo	重度	

表 2 WES 阳性结果中 P 及 LP 的 SNV/indel

Tab. 2 SNV/indel of P and LP in positive WES results

编号	突变基因	变异位点	来源/遗传方式/致病性	疾病诊断/智力障碍程度
1	*STXBP1*	chr9:130439035/c.1359+3(IVS15)A>C	新发/AD/LP	早发性婴儿癫痫性脑病 4 型/重度
2	*TCF4*	chr18:52896231/c.1726C>T:p.R576X	新发/AD/P	Pitt-Hopkins 综合征/中度
3	*TCF4*	chr18:52928732/c.955C>T:p.Gln319*	新发/AD/P	Pitt-Hopkins 综合征/重度
4	*SLC18A2*	chr10:117267006-117267008/c.1095_1097del:p.M365del	父亲/AR/LP	婴儿帕金森综合征-肌张力障碍 2 型,轻度
		chr10:117254485-117254485/c.688A>T:pM230L	母亲/AR/LP	
5	*DNMT3A*	chr2:25470486/c.988T>C:p.W330R	AD/LP	Hey-Spulul-Javson 综合征/重度
6	*KIF1A*	chr2:241715306/c.920G>A:p.Arg307Gln	新发/AD/LP	NESCAV 综合征/极重度
7	*PCDH19*	chrX:9966215/c.1437C>A:p.D479E	新发/XL/P	早发幼儿癫病性脑病 9 型/重度
8	*ATRX*	chrX:76944337/c.568C>T:p.Pro190Ser	新发/XL/LP	X-连锁智障-面部肌张力低下综合征/中度
9	*VPS13B*	chr8:100865780-100865790/c.10238_c.10248 delGACTCACACTG:p.R3413Rfs*25	母亲/AR/P	科恩综合症/轻度
		chr8:100732781/c.6940+1(IVS38)G>T:p.R3413Rfs*25	父亲/AR/P	
10	*MSTO1*	chr1:155582639-155582639/c.971C>T:p.T324I	父亲/AR/LP	线粒体肌病和共济失调/重度
		chr1:155584017-155584017/c.1666C>T:p.Q556*	母亲/AR/LP	
11	*HNRNPH2*	chrX:100667602/c.626C>G:p.P209R	新发/XD/P	精神智力发育迟滞/重度
12	*TSC2*	chr16:2121516-2121516/c.1845dupT:p.D616X	新发/AD/P	结节性硬化症 2 型(TSC2)/重度
13	*ATL1*	chr14:51060613/c.572A>G:p.Gln191Arg	新发/AD/P	痉挛性截瘫 3A 型/轻度
14	*PTPN11*	chr12:112891083/c.417G>C:p.Glu139Asp	AD/P	努南综合征 1 型/中度
15	*EZH2*	chr7:148526907/c.397T>A:p.Y133N	新发/AD/LP	韦弗综合征/轻度
16	*GLB1*	chr3:33038536-33038836/loss1:301bp	母亲/AR/LP	GM1 神经节苷脂贮积病 1 型/重度
		chr3:33099745/c.569G>A:p.G190D	父亲/AR/LP	
17	*ADNP*	chr20: 49509980-49509984/c.1271 _ c.1275delCCA GT:p.S424fs*14	新发/AD/P	HELSMOORTEL-VAN DER AA 综合征/中度
18	*MECP2*	chrX:153296874/c.441A>C:p.Lys147Asn	新发/XD/LP	Rett 综合征/重度
19	*MAPK1*	chr22:22160239/c.392A>T:p.Y131F	新发/AD/P	Noonan 综合征 13 型/轻度
20	*FBXW7*	chr4:153247190/c.1612C>T:p.Gln538*	新发/AD/P	发育迟缓、张力减退和语言障碍/中度
21	*SHANK3*	chr22:51117013-51117121/缺失 109bp	新发/AD/P	Phelan-McDermid 综合征/重度
		chr22:51142288-51142363/缺失 76bp		
22	*SPTBN1*	chr2:54845321/c.754G>C:p.D252H	新发/AD/LP	发育迟缓、语言障碍和行为异常/重度
23	*TSC2*	chr16/c.2491dupA:p.Thr831AsnfsTer52	新发/AD/P	TSC2/重度
24	*NF1*	chr17:29576111/c.4084C>T:p.Arg1362Ter	新发/AD/P	神经纤维瘤 1 型/重度
25	*TSC1*	chr9:135778027/c.2356C>T:p.R786*	母亲/AD/P	结节性硬化症 1 型(TSC1)/中度
26	*CUX1*	chr7:101877386/c.3521dup:p.D1174Efs*11	新发/AD/P	全面发育迟缓伴或不伴智力发育受损/重度
27	*GNB1*	Chr1:1737942/c239T>C:p.I80T	新发/AD/P	智力发育障碍疾病 42 型/中度
28	*WDR45*	chrX:48933541/c.503G>A:p.G168E	新发/AD/LP	神经退行性伴脑内铁沉积症 5 型/重度
29	*HIVEP2*	Chr6:143092320/c.3556C>T:p.Q1186X	新发/AD/P	常染色体显性遗传精神发育迟缓/中度

续表

编号	突变基因	变异位点	来源/遗传方式/致病性	疾病诊断/智力障碍程度
30	*MSTO1*	chr1:155582639-155582639/c.971C>T:p.T324I	父亲/AR/LP	Myopathy, mitochondrial, and ataxia/重度
		chr1:155584017-155584017/c.1666C>T:p.Q556*	母亲/AR/LP	
31	*SUPT16H*	Chr14:21354508/c.2693A>T(p.Gln898Leu)	新发/AD/LP	神经发育障碍伴畸形面容和胼胝体变薄/重度
32	*CASK*	chrX:41379697/c.2757G>A:p.W919*,8	母亲/XD/LP	智力低下伴小头畸形和小脑发育不全/重度
33	*CASK*	chrX:41390463/c.2318-1G>A	新发/XL/P	智力发育障碍伴小头畸形以及脑桥和小脑发育不良/重度
34	*ARID1B*	Chr6:157469769/c.2563A>T:p.Arg855Ter	新发/AD/P	Coffin-Siris 综合征/重度
35	*KIAA0586*	chr14:58980834/c.4429+1489(IVS29)A>G	AR/LP	Joubert 综合征 23 型/中度
		chr14:589589746/c.3971A>G(p.Gln1324Arg)	母亲/AR/LP	
36	*HK1*	Chr10:71144134/c.1580G>A:p.Arg527His	母亲/AD/LP	视觉缺陷和脑部异常的神经发育障碍/重度
37	*COL6A2*	chr21:47536566/c.929G>A:p.Gly310Asp	母亲/AD/LP	Bethlem 肌病 1 型/重度
38	*CYP2U1*	chr4:108866560_108866561/c.925_926del:p.Leu309Glyfs*2	父亲/AR/LP	常染色隐性遗传性痉挛性截瘫 56 型/极重度
		chr4:108866192/c.557G>A:p.Arg186His	母亲/AR/LP	
39	*TSC2*	chr16:2138294/c.5227C>T:p.Arg1743Trp	新发/AD/P	TSC2/重度
40	*DPAGT1*	chr11:118968692/c.790G>A:p.V264M	AR/LP	先天性糖基化病 Ij 型/重度
41	*CDKL5*	chrX:1862050/c.1006C>T:p.Q336X	新发/XL/P	早期婴儿型癫痫性脑病 2 型/极重度
42	*IDUA*	Chr4:1003124-1003124/c.1492del:p.A498Qfs*27	父母/AR/LP	黏多糖储积症 Ih 型/重度
43	*ASXL1*	Chr20:31023411/c.2896G>T:p.Gly966Ter	新发/AD/LP	Bohring-Opitz Syndrome/重度
44	*TBL1XR1*	Chr3:176755961/c.787-1G>A	新发/AD/LP	精神发育迟滞 41 型/重度
45	*SCN1B*	Chr19:35039259/c.590+1G>A	新发/AD/LP	全身性癫痫伴发热性惊厥附加症 1 型/轻度
46	*KCNQ2*	Chr20:62038343/c.2273del:p.Gly758Alafs*172	AD/LP	发育性和癫痫性脑病 7 型/中度
47	*MAP2K1*	Chr15:66729163/c.371C>T:p.P124L	新发/AD/P	常染色体显性遗传心面皮肤综合征/重度
48	*NSD1*	Chr5:176678855/c.4765+1G>T	新发/AD/LP	Sotos 综合征/中度
49	*UNC80*	Chr2/c.5455A>T:p.Ser18 19Cys	母亲/AR/LP	婴儿型张力过低伴精神运动迟缓和特殊面容/中度
		Chr2/c.5835G>C:p.Glu1945Asp	父亲/AR/LP	
50	*TUBA1A*	Chr12:49580124/c.344T>C:p.I115T	AD/LP	无脑回畸形 3 型/重度

应用遗传方式对 50 个基因突变进行分类，常染色体显性疾病（autosomal dominant inheritance，AD）32 个，常染色体隐性疾病（autosomal recessive inheritance，AR）10 个，其中包含 8 个复合杂合变异和 2 个纯合变异，X 连锁遗传性疾病（X-linked heritability，XL）有 8 个。50 例患儿中有 44 例进行了家系的 WES，其中 32 例为 de novo，8 例来自于父母双方，且均为 AR，4 例来自母亲，44 例患儿中有 27 例为 AD，其中 24 例为 de novo，在 AD 中占比为 88.89%。本研究的 GDD/ID 中 AR 占 20%，遗传自双亲或双亲之一的疾病占 27.27%。在这 50 例患儿中包括 59 个突变位点，有 29 个错义突变，12 个无义突变，8 个移码突变，6 个剪接突变，4 个小的缺失。

2.2.3　阳性 CNV 组和阳性 SNV/indel 组的临床表型差异　阳性 CNV 组和阳性 SNV/indel 组的主要临床表型差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　阳性 CNV 组和阳性 SNV/indel 组的常见临床表型比较（例，%）

Tab. 3　Comparsion in common clinical phenotypes between positive CNV and positive SNV/indel group（n，%）

临床表型	阳性 CNV 组（$n=12$）	阳性 SNV/indel 组（$n=50$）	χ^2 值	P 值	构成比（%）
特殊面容	3(25.00)	14(28.00)	0.00	1.00	27.42
癫痫	2(16.67)	10(20.00)	0.00	1.00	19.35
大运动发育迟缓	12(100.00)	49(98.00)		1.00*	98.39
肌张力异常	6(50.00)	33(66.00)	1.06	0.30	62.90
身材矮小	1(8.33)	4(8.00)	0.00	1.00	8.06
孤独症	2(16.67)	5(10.00)	0.02	0.88	11.29
先天性心脏病	0(0.00)	5(10.00)		0.57*	8.06
头颅核磁异常	7(58.33)	26(52.00)	0.16	0.69	53.23
小头畸形	0(0.00)	5(10.00)		0.57*	8.06

注：* Fisher 确切概率法。

2.2.4　阳性组和部分阴性组的表型差异　本研究只纳入临床资料完善的部分阴性患儿。阳性组与部分阴性组的面部畸形、癫痫、大运动发育异常、肌张力异常、孤独症检出率比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 4。

表 4 阳性组和部分阴性组的常见临床表型比较(例,%)

Tab. 4 Differences in common clinical phenotypes between positive and partially negative groups(n,%)

临床表型	阳性组(n=62)	部分阴性组(n=119)	χ^2 值	P 值
特殊面容	17(27.42)	2(1.68)	26.07	<0.001
癫痫	12(19.35)	8(6.72)	6.61	0.010
大运动发育迟缓	61(98.39)	58(48.74)	42.43	<0.001
肌张力异常	39(62.90)	36(30.25)	17.90	<0.001
身材矮小	5(8.06)	3(2.52)	1.79	0.180
孤独症	7(11.29)	47(39.50)	15.49	<0.001
先天性心脏病	5(8.06)	3(2.52)	0.18	1.790
头颅核磁异常	33(53.23)	49(41.18)	2.39	0.122
小头畸形	5(8.06)	4(3.36)	1.04	0.300

2.2.5 阳性 CNV 组与阳性 SNV/indel 组智力障碍程度比较 本研究阳性 CNV 组中轻度智力障碍 2 例、中度 4 例、重度 5 例、极重度 1 例,阳性 SNV/indel 组中轻度 6 例、中度 12 例、重度 29 例、极重度 3 例。运用 Wilcoxon 秩和检验比较,阳性 CNV 组和阳性 SNV/indel 组的智力障碍程度,差异无统计学意义(P>0.05)。两组中、重度智力障碍占比较高,分别为 75%、82%,合计占比为 80.65%。

3 讨 论

GDD/ID 的遗传学病因具有高度异质性,不同表型之间存在不同程度的遗传重叠、外显率及表现度等。对符合纳入标准的 GDD/ID 患儿行 WES 检测,总体诊断率 25.97%,与既往研究结果一致[3]。本研究检出的 CNV 与 SNV/indel 的比例为 6∶25,SNV/indel 比例远高于 CNV,表明 WES 在检测 CNV 方面存在局限性。目前,随着注释算法的改进,国内报道利用 WES 数据分析,可额外检出 7% 致病 CNV[7]。

3.1 P 和 LP 的 CNV 结果分析 CNV 结果提示排在第一位为 15q11.2-13.1 缺失和 1p36.33p36.32 缺失各 3 例。Yuan 等[8]研究发现我国前 5 位 P 或 LP 的 CNV 缺失分别为 15q11.2-q13.1、7q11.23、22q11.2、16p11.2 和 17p11.2/1q21 区域。其中本研究中 15q11.2-q13.1 缺失符合既往研究结果[8],而 1p36.33p36.32 缺失在本地较多,考虑地域之间的差异引起。本研究检出的 CNV 片段大小在 1.4~20.03Mb,与 Lee 等[2]的研究发现约 95.4% 的 P CNV 都>500kb 一致。既往我国学者总结发现染色体 7、15、16 和 22 富集了更多的 CNV,本研究结果显示染色体 15、1、22 占比较多,上述差异提示可能与地域及种族有一定的相关性[8]。

3.2 P 和 LP 的 SNV/indel 结果分析 在家系 WES 检测为 AD 的家庭中,de novo 占比 88.89%,与既往研究 de novo 在 AD 中占比为 87% 一致[9]。文献报道,AD 占 GDD/ID 比例为 13%~39%[10],AR 在 GDD/ID 比例为 10%~20%[11]。本研究结果中 AD 占比 64%,远高于既往研究结果,原因可能是随着 WES 的广泛应用,越来越多的新发致病变异被发现,而 de novo 大多数为 AD,因此可能导致占比升高。而 AR 占比为 20%,属于此研究结果中的高值,可能与地域文化因素有关。因为宁夏地处西部偏远地区,也是少数民族聚集地,受当地文化习俗的影响,本民族之间通婚率较高,因此增加了近亲结婚的风险。据相关研究报告结果显示,近亲通婚大大增加了遗传性疾病的概率,尤其是 AR 的发病率[12]。

3.3 WES 检测阳性组与部分阴性组、阳性 CNV 与阳性 SNV/indel 的临床表型分析 在本研究中基因检测阳性患儿相比部分基因检测阴性患儿的面部畸形、癫痫、大运动发育迟缓、肌张力异常、孤独症差异有统计学意义。既往超过 60 例的阳性样本鲜有报道,且未见相关文献把大运动发育异常、肌张力异常在 WES 阳性结果与 WES 阴性结果中做对比,因此本研究对于明确 GDD/ID 的遗传学病因提供了一定的参考依据。对于合并面部畸形、癫痫、大运动发育异常、肌张力异常的患儿行 WES 检测,可能提高 GDD/ID 遗传学病因的诊断率。同时还观察到 98.39% 的阳性患儿在早期发育中有大运动发育迟缓,具体原因尚不明确。后期随访发现,这些大运动发育迟缓患儿,经康复治疗后,大多数患儿后期行走及步态不受影响。而与此相反,当 GDD/ID 合并孤独症时,WES 检测的阳性率反而降低。Warrier 等[13]的研究发现在未合并 GDD/ID 的孤独症患者中有更高的遗传倾向,而本研究的孤独症患者都合并 GDD/ID,因此可能影响 WES 的阳性率。阳性 CNV 与阳性 SNV/indel 的临床表型差异无统计学意义(P>0.05),原因可能与样本量相对较少有关,因此,在后续的研究中可进一步扩大样本量进行研究。

3.4 智力障碍程度与基因阳性结果的相关性分析 引起 GDD/ID 的常见原因包括环境因素和遗传因素,既往研究表明环境因素引起的智力障碍多为轻度,遗传因素引起的智力障碍多为重度[14-15]。在本研究中,基因检测阳性的病例中,中、重度智力障碍占 80.65%,高于既往 65% 的研究结果[15],进一步表明遗传因素引起的智力障碍程度要重于环境因素。应用统计学分析对比阳性 CNV 组和阳性 SNV/indel 组之间智力障碍程度差异无统计学意义(P>0.05),表明变异片段的大小可能与患者智力障碍的程度无关,而与突变位点的相关性较大。

综上所述，对于合并特殊面容、大运动发育迟缓、肌张力障碍、癫痫的 GDD/ID 患者通过行 WES 检测可能提高诊断率。由于 WES 可以同时分析 CNV 和 SNV/indel，对患者来说更具成本效益[16]。目前，WES 的应用还在迅速扩展，超深度 WES 已用于检测＞10％嵌合体[7]，在未来的研究中，若 WES 能在覆盖范围、准确性及价格等方面做出改善，那么 WES 将成为明确 GDD/ID 病因不可或缺的检测方法。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会神经学组，中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J]. 中华儿科杂志，2018，56(11)：806-810.
The Subspecialty Group of Neurology, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association Project Expert Group of Childhood Neuropathy, China Neurologist Association. Expert consensus on strategies for diagnosing the etiology of intellectual disability or global developmental delay in children[J]. China J Pediatr, 2018, 56(11): 806-810. (in Chinese)

[2] Lee JS, Hwang H, Kim SY et al. Chromosomal microarray with clinical diagnostic utility in children with developmental delay or intellectual disability[J]. Ann Lab Med, 2018, 38(5): 473-480

[3] 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.

[4] Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, et al. The genetics of intellectual disability: Advancing technology and gene editing[J]. F1000Res, 2020. doi: 10.12688/f1000research.16315.1.

[5] Chen JS, Yu WH, Tsai MC et al. Comorbidities associated withgenetic abnormalities in children with intellectual disability[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6563.

[6] 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]. Clinical Genetics, 2021, 100(1): 40-50.

[7] 周有峰. 二代测序技术在智力障碍/全面性发育迟缓病因诊断中应用探讨[D]. 福州：福建医科大学，2020.
Zhou YF. Identification and diagnosis of the etiologies of children with developmental disorders[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2020. (in Chinese)

[8] Yuan H, Shangguan S, Li Z, et al. CNV profiles of Chinese pediatric patients with developmental disorders[J]. Genet Med, 2021, 23(4): 669-678.

[9] Gambin T, Yuan B, Bi W, et al. Identification of novel candidate disease genes from de novo exonic copy number variants[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 83.

[10] Musante L, Ropers HH. Genetics of recessive cognitive disorders[J]. Trends Genet, 2014, 30(1): 32-39.

[11] Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society[J]. Neurology, 2012, 38(5): 1629-1635.

[12] Oniya O, Neves K, Ahmed B, et al. A review of the reproductive consequences of consanguinity[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 232: 87-96.

[13] Warrier V, Zhang X, Reed P, et al. Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism[J]. Nat Genet, 2022, 54(9): 1293-1304.

[14] van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities[J]. Annu Rev Genet, 2011, 45: 81-104.

[15] Karam SM, Barros AJ, Matijasevich A, et al. Intellectual disability in a birth cohort: Prevalence, etiology, and determinants at the age of 4 years[J]. Public Health Genomics, 2016, 19(5): 290-297.

[16] Dong X, Liu B, Yang L, et al. Clinical exome sequencing as the first-tier test for diagnosing developmental disorders covering both CNV and SNV: A Chinese cohort[J]. J Med Genet, 2020, 57(8): 558-566.

收稿日期：2023-11-08　**修回日期**：2024-05-20　**本文编辑**：李少闻

（上接第 1007 页）

[36] da Silva Santa IN, Schveitzer MC, Dos Santos MLBM, et al. Music interventions in pediatric oncology: Systematic review and meta-analysis[J]. Complement Ther Med, 2021, 59: 102725.

[37] Robb SL, Burns DS, Stegenga KA, et al. Randomized clinical trial of therapeutic music video intervention for resilience outcomes in adolescents/young adults undergoing hematopoietic stem cell transplant: a report from the children's oncology group[J]. Cancer, 2014, 120(6): 909-917.

[38] 温蕴，郭政要，张婷婷，等. 音乐治疗作为一种补充治疗方法在急性淋巴细胞白血病儿童中的应用[C]. 上海：中国音乐治疗学会第十三届学术交流大会论文集，2017.
Wen W, Guo ZY, Zhang TT, et al. Music therapy as a complementary therapeutic approach in children with acute lymphoblastic leukemia[C]. Shanghai: Proceedings of the 13th Academic Exchange Conference of the Chinese Society of Music Therapy, 2017. (in Chinese)

[39] Kammin V, Fraser L, Flemming K, et al. Experiences of music therapy in paediatric palliative care from multiple stakeholder perspectives: A systematic review and qualitative evidence synthesis[J]. Palliat Med, 2024, 38(3): 364-378.

[40] Lindenfelser KJ, Hense C, McFerran K. Music therapy in pediatric palliative care: Family-centered care to enhance quality of life[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2012, 29(3): 219-226.

[41] Hernandez-Ruiz E. Feasibility of parent coaching of music interventions for children with autism spectrum disorder[J]. Music Therapy Perspectives, 2020, 38(2): 195-204.

[42] Park JI, Lee IH, Lee SJ, et al. Effects of music therapy as an alternative treatment on depression in children and adolescents with ADHD by activating serotonin and improving stress coping ability[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 73.

[43] Mayer-Benarous H, Benarous X, Vonthron F, et al. Musictherapy for children with autistic spectrum disorder and/or other neurodevelopmental disorders: A systematic review[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 643234.

收稿日期：2024-07-18　**修回日期**：2024-08-07　**本文编辑**：李少闻