

32 例智力低下发育迟缓患儿基因组拷贝数变异的分析

党颖慧 宋婷婷 万陕宁 郑芸芸 黎 昱 陈必良 张建芳

摘要 **目的** 应用染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA)在全基因组水平对 32 例不明原因的智力低下或发育迟缓患儿(mental retardation or developmental delay, MR/DD)进行拷贝数变异检测(copy number variations, CNVs),探讨 CMA 对不明原因 MR/DD 患儿可能的分子病因诊断的作用,寻求与遗传学相关的致病因素。**方法** 收集 2015 年 1 月~2017 年 11 月到笔者医院初步诊断为 MR/DD 的 32 例患儿,利用 CytoScan750K 芯片检测全基因组 CNVs,结合生物信息学分析致病性 CNVs。**结果** 在 32 例不明原因 MR/DD 患者中共检测到 16 例存在 CNVs,通过比对数据库 8 例确认为致病性 CNVs,阳性率 25%,其中 1q21.1 缺失综合征 1 例, Waardenburg 综合征 1 例, Smith - Magenis 综合征 1 例,其他 5 例携带 MR/DD 相关的 CNVs。**结论** CNVs 相关的微缺失或微重复是不明原因 MR/DD 的病因之一, CMA 可作为对不明原因 MR/DD 患儿的病因诊断技术,对深入研究 MR/DD 病因机制及为患儿预后和家庭再发风险评估都具有重要意义。

关键词 染色体微阵列分析 发育迟缓 智力低下 拷贝数变异

中图分类号 R742.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.008

Analysis of Genomic Copy Number Variations in 32 Children with Unexplained Mental Retardation and Development Delay. Dang Yinghui, Song Tingting, Wan Shanning, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi 710032, China

Abstract **Objective** To seek related genetic pathogenic factors by screening for genome - wide copy number variations (CNVs) in 32 children with unexplained mental retardation or developmental delay (MR/DD) using high resolution chromosomal microarray analysis, identify rare CNVs (microdeletions/duplications) (which may associate with MR/DD, and evaluate the effectiveness of CMA in clinical molecular diagnosis of children with unexplained MR/DD, seeking genetic factors associated with Genetics. **Methods** A total of 32 children with unexplained MR/DD were recruited for this study from January in 2015 to November in 2017 in Xijing Hospital. Their genome CNVs were detected by using CytoScan750K chip, then the pathogenic CNVs were analyzed with bioinformatics tools. **Results** Rare CNVs were identified on 16 out of 32 children with unexplained MR/DD, which had been analyzed with references from database of genomic variants, the 8 of 32 were considered as pathogenic CNVs, and the positive rate was 25%, 3 were associated with known syndromes while the other 5 CNVs were related to MR/DD. **Conclusion** Microdeletions/microduplications related to the genomic CNVs are demonstrated as one of the cause of unexplained MR/DD. CMA can be used as the diagnostic technique for children with unexplained MR/DD. It is very important to help with in - depth study of the etiology and prognosis of children with unexplained MR/DD, and with the evaluation of the risk of family recurrence.

Key words Chromosomal microarray analysis; Developmental delay; Mental retardation; Copy number variations

儿童智力低下(mental retardation, MR)和发育迟缓(developmental delay, DD)是一类严重危害儿童健康的疾病,发生率约为 2.3%^[1]。在我国导致智力低下的先天性因素中,遗传病约占 40.5%,而染色体因素占遗传因素的 37.0%^[2]。染色体微阵列分析技术(CMA)是一种全新的分子核型分析技术,具有敏感度高、分辨率高、自动化程度高等优点,在遗传性疾病

和正常人群中能检测出各种基因拷贝数变化,应用 CMA 对 CNVs 进行深入研究是国内外研究该病遗传机制的发展趋势,但国内应用经验仍有限^[3]。本研究应用 CMA 对 32 例不明原因的 MR/DD 患儿进行全基因组扫描与分析,探讨 CMA 对不明原因 MR/DD 患儿可能的分子病因诊断的作用。

对象与方法

1. 筛选标准:选择 2015 年 1 月~2017 年 11 月到笔者医院儿科及遗传咨询门诊就诊的患儿 32 例为本次调查对象,选择标准包括:①临床诊断为智力低下/发育迟缓患儿;②无明显围生期异常病史,无明确出

基金项目:国家“十三五”重点研发计划项目(2016YFC1000703)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院妇产科

通讯作者:张建芳,副教授,电子信箱:zhangjf@fmmu.edu.cn

生后缺氧、中毒、头颅外伤及中枢神经系统感染等病史;③无甲状腺功能异常,无颅内肿瘤;④常规染色体核型正常;⑤排除已知的遗传性综合征和遗传性代谢病导致的智力低下。其中男性患儿 14 例,女性患儿 18 例,患儿年龄 2 个月~10 岁,主要表现为智力低下、生长发育迟缓、特殊面容等。根据不同的年龄段分别采用《Gesell 发育量表》和《中国韦氏智力量表》测定儿童的发育商(DQ)或智商(IQ),同时运用《婴儿-初中生社会适应性能力量表》进行社会适应性能力评价。IQ 或 DQ < 70,伴社会适应性能力低下者诊断为 MR,5 岁称为 MR,< 5 岁称为 DD;以下统称为 MR/DD。告知所有患儿监护人 CMA 的检测范围及局限性,签署书面知情同意书。本研究获得笔者医院医学伦理学委员会批准。

2. 检测方法:皮肤表面常规消毒后抽取静脉血 2ml,使用 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit)按说明书操作方法提取基因组 DNA。应用 Affymetrix 公司的 Cytogenetic CytoScan 750K Array 全基因组芯片扫描技术检测全基因组 CNVs。Affymetrix CytoScan 750K Array 芯片包含有 20 万 SNP 标记和 55 万 CNV 标记,以平均大约 1marker/4kb 的密度分布于人类的整个基因组,用于检测全基因组染色体。按试剂盒说明书操作:将 DNA 溶解于 AE buffer 溶液并将 DNA 浓度调整至 50ng/ μ l。对 DNA 样品进行酶切、

连接、PCR 扩增。将扩增产物用磁珠法进行纯化,纯化后的 PCR 产物进行片段化处理,片段在 25 ~ 125bp。片段化后的产物在末端脱氧核糖转移酶(TdT)的作用下进行标记反应。标记完成后和杂交试剂混合,95℃ 10min,49℃ 孵育 2min 后取 200 μ l 样本载入到置密的芯片中,密闭 50℃,60r/min 杂交 16 ~ 18h。然后将芯片放入洗染工作站内完成洗涤、SAPE 染色等步骤。洗染结束后将芯片放入扫描仪进行扫描。用 Affymetrix GeneChip Scanner 生成原始 cel 文件通过 AGCC 软件芯片图像显示分析,利用 CHAS 软件对结果进行分析。

3. CMA 检测结果判定:对于检测出的 CNVs 通过与公共数据库 UCSC、ISCA、DGV、DECIPHER、OMIM 等数据库进行比对分析判断其性质,结果分为:①致病性 CNVs;②意义不明确 CNVs;③意义不明确,可能致病 CNVs;④意义不明确,可能良性 CNVs;⑤良性 CNVs^[4]。

结 果

1. 32 例 MR/DD 患儿的染色体拷贝数异常情况:在 32 例不明原因的 MR/DD 患儿中,共检出 16 例存在 CNVs,临床表现详见表 1。其中致病性 CNVs 8 例(25%, 8/32),意义不明确 CNVs 6 例(19%, 6/32),意义不明确、可能良性 CNVs 2 例(6.3%, 2/32)。

表 1 16 例 MR/DD 患儿临床表现

病例	性别	年龄	临床特征
1	女性	8 岁	听力差,不会说话,生长发育迟缓,双侧半规管形态异常,2 岁时 MRI 示脑白质营养不良,左眼虹膜异常,上眼皮下垂
2	女性	5 岁	智力低下,1 岁时发现患有癫痫,一直药物控制,2 岁时能走路,双侧侧脑室旁白质局限性减少,目前仅会叫爸爸、妈妈等简单的话语
3	女性	1 岁 7 个月	生长发育迟缓,语言表达能力障碍,左手通贯掌,喜伸舌,爱动
4	男性	2 岁 5 个月	发育迟缓,先心病,房间隔缺损
5	男性	6 岁	多动,语言障碍,智力低下
6	男性	8 岁	早产,脑瘫,不会说话,发育迟缓,智力低下
7	男性	2 岁 4 个月	足月顺产,不会说话,智力低下,2 岁时行隐睾手术治疗
8	女性	3 岁	足月顺产儿,出生时无缺氧,MRI 示头颅不对称,生长发育迟缓,语言表达能力差
9	男性	5 岁 8 个月	体格发育迟缓,身高 103cm,体重 15kg,多动,易怒,无法控制情绪,原左侧精索鞘膜积液做手术后正常
10	女性	2 岁 3 个月	出生时为低体重儿(2.35kg),住院 1 周,现 2 岁 3 个月,不能抬头,不会走路和说话,肌张力高,一直做康复训练,效果较差
11	男性	3 岁	智力偏低,语言表达能力欠佳,脾气暴躁,轻微自闭症;MRI 显示左颞极蛛网膜囊肿
12	男性	9 岁	父母三代近亲结婚,走路尚可,语言表达能力欠佳,智力偏低,主诉激素水平偏高
13	男性	6 岁	出生 2 个月发现先天性心脏病,4 个月患化脓性脑膜炎,左侧隐睾,语言发育迟缓,智力低下,喜吐舌,招风耳,眼距宽,身高 1.1m
14	女性	4 岁 11 个月	生长发育迟缓,语言表达能力障碍,自闭症,耳位偏高
15	女性	5 个月	足月顺产,5 个月发育迟缓,无法坐立,身体软,反应慢,双手通贯,面容正常
16	女性	5 个月	足月剖宫产,双手通贯,现 5 个月,发育迟缓

表 2 CMA 检出的 8 例致病性 CNVs 结果对比

序号	CMA 检测结果	CNV 片段	染色体异常类型	综合征
1	arr[hg19] 9q22.33q31.3(100014738 ~ 112393341) x1	12.4Mb	缺失	无
	arr[hg19] 9q22.32q32(98197961 ~ 115161407) x1 - 2	17Mb	缺失	无
	arr[hg19] 4q35.2(189952641 ~ 190630694) x1	680kb	缺失	无
2	arr[hg19] 12p13.33p12.3(173786 ~ 16878737) x3	16.7Mb	重复	无
	arr[hg19] 13q34(111552901 ~ 115107733) x1	3.6Mb	缺失	无
3	arr[hg19] 1q21.1q21.2(145895746 ~ 147885600) x1	1.99Mb	缺失	1q21.1 缺失综合征
4	arr[hg19] 2q35q36.1(218765838 ~ 224539497) x1	5.8Mb	缺失	瓦登伯格综合征
5	arr[hg19] 17p11.2(17143150 ~ 20213815) x1	3.1 Mb	缺失	史密斯 - 马吉利综合征
6	arr[hg19] 18q22.2q23(67180770 ~ 78014123) x1	10.8 Mb	缺失	无
7	arr[hg19] 20q11.21q11.23(30277973 ~ 36680020) x3	6.4Mb	重复	无
8	arr[hg19] 2q24.3(166015178 ~ 166237196) x1	222kb	缺失	无

2. 16 例患儿 CNVs 结果分析:16 例患儿中存在 CNVs,8 例为致病性 CNVs,阳性率 25%,其中存在缺失 6 例,重复 1 例,重复合并缺失 1 例,所检出的 CNVs 大小为(0.22 ~ 17.00) Mb;3 例确诊为已知综合征患儿,分别是 1q21.1 缺失综合征(1q21.1 deletion syndrome),瓦登伯格综合征(Waardenburg syn-

drome),史密斯 - 马吉利综合征(Smith - Magenis syndrome),详见表 2。意义不明确 CNVs 6 例(19%,6/32),其中缺失 2 例,重复 1 例,杂合性缺失 3 例,所检出的 CNVs 大小为(0.42 ~ 19.50) Mb, > 10Mb 的片段有 6 个,详见表 3。另外意义不明确,可能良性有 2 例。

表 3 CMA 检出的意义不明确 CNVs 结果对比

序号	CMA 检测结果	CNV 片段	染色体异常类型
9	arr[hg19] Yq11.223q11.23(24987791 ~ 27224389) x0	2.2Mb	缺失
	arr[hg19] Yq11.23(27535696 ~ 28420380) x0	885kb	缺失
10	arr[hg19] Xp11.23p11.1(46857766 ~ 58227320) hmz	11.4Mb	杂合性缺失
11	arr[hg19]9q33.3(126592124 ~ 127011695) x1	420kb	缺失
	arr[hg19] 14q11.2(22510337 ~ 22944507) x1	434kb	缺失
12	arr[hg19] 7p14.3p14.1(32053690 ~ 43033668) hmz	10.9M	杂合性缺失
	arr[hg19] 17p13.2p11.1(3393443 ~ 22217883) hmz	18.8M	杂合性缺失
	arr[hg19]17q11.1q21.31(25309336 ~ 44809001) hmz	19.5M	杂合性缺失
	arr[hg19] 20q11.21q12(29448795 ~ 39662842) hmz	10.2M	杂合性缺失
	arr[hg19] Yq11.223q11.23(24987791 ~ 26202092) x2	1.21Mb	重复
13	arr[hg19] Yq11.23(26427508 ~ 27778177) x2	1.35 Mb	重复
	arr[hg19] 4q21.21q22.1(80731702 ~ 92733937) hmz	12Mb	杂合性缺失

讨 论

智力障碍是一类遍及全世界的严重危害儿童身心健康的一类疾患,初步估计目前约 15% ~ 20% 的智力障碍是由于亚显微的染色体拷贝数变异造成的。国外研究已证实在不明原因 MR/DD 患者中 10% ~ 20% 存在基因组不平衡,并认为这种基因组失衡是 MR/DD 甚至神经精神疾患的致病原因之一^[5]。G 显带染色体核型分析作为首选技术已广泛用于染色体异常的检测,但是其分辨率有限,而 CMA 能够在全基因组水平进行扫描,尤其是对于检测染色体组微小缺失及重复等不平衡性重排具有突出优势,2010 年细胞分子遗传学芯片国际标准(International Standard Cytogenomic Array, ISCA) 协会在研究了 21698 例具有

异常临床表征,包括智力低下、发育迟缓、多种体征畸形以及自闭症的先证者的基础上,发现 CMA 对致病性 CNV 的检出率为 12.2%,比传统 G 显带核型分析技术的检出率提高了 10%。美国医学遗传学会建议,将 CMA 作为生长发育迟缓、智力低下和孤独症谱系疾病的一线诊断技术,而不再使用传统的显带核型分析技术^[6]。

本研究应用 CMA 检测不明原因 MR/DD 患儿 32 例,检测出 16 例患儿存在 CNVs,其中 8 例发现致病性 CNVs,阳性率 25%(8/32)。利用 CMA 在儿科遗传病的临床应用专家共识中针对智力落后和(或)发育迟缓患者进行 CNVs 检测,阳性率约为 19.2%,二者数据结果基本一致^[7]。

在 32 例患儿中,病例 1 至病例 8 检测结果为致病性 CNVs。病例 1 检出 9 号染色体 9q22.33q31.3 区域有约 12.4Mb 的缺失,9q22.32q32 区域约 17Mb 的嵌合缺失,该缺失区域包含多个 OMIM 基因,数据库显示可能与特殊面容、牙齿发育不全,小脑畸形,听力受损相关,此外 4 号染色体 4q35.2 区域约 680kb 的缺失,但没有 OMIM 基因,有病例报道该区域的缺失与克罗恩病相关,染色体 4q 缺失综合征是一种罕见的疾病(1:100000 的发生率),具有不同的临床表型,取决于涉及的区域,其包括发育迟缓和异型^[8]。4q33 区域已被提议为 4q 缺失综合征的关键区域,而涉及 4q34~4q35 的更远端缺失与轻度畸形、表型和智力障碍有关^[9]。病例 2 检出 12 号染色体 12p13.33p12.3 区域有约 16.7Mb 的重复,13 号染色体 13q34 区域 3.6Mb 的缺失。12p13.33p12.3 区域含有 RAD52、WNK1 和 HSN2 等 178 个 OMIM 基因,Decipher 数据库显示该区域的重复可能与发育迟缓,智力低下相关。

13q 缺失综合征(OMIM:613884)是以生长发育迟缓、智力障碍、先心病和癫痫为特征的染色体病症,不同区域不同位置临床表现不同,长臂末端 13q33~34,主要与严重的智力障碍相关,此 13q34 区域 3.6Mb 的缺失包含 18 个 OMIM 基因,Decipher 数据库及相关文献显示该区域缺失与语言障碍、发育迟缓、先心病及智力低下等临床症状有关^[9,10]。病例 3 检出 1 号染色体 1q21.1q21.2 区域有约 1.99Mb 的缺失,该缺失区域包含 13 个 OMIM 基因,且与 OMIM 数据库中的 1q21.1 缺失综合征(1q21.1 deletion syndrome,OMIM:612474)有重叠区域,有文献提示该区域缺失患者与喂养困难、生长发育迟缓、智力低下、小头畸形等临床表现相关。1q21.1 缺失综合征患者表现多样化,大多患者伴有轻到重度的发育迟缓,先天性多发畸形^[11]。病例 4 检出 2 号染色体 2q35q36.1 区域有约 5.8Mb 的缺失,该区域包含 PAX3、DES、E-PHA4 等 52 个 OMIM 基因,ISCA、Decipher、Clinvar 等数据库显示该缺失具有致病性,与语言发育迟缓、智力低下、先心病等有关。该缺失区域包含 PAX3 基因,此基因的缺失或突变会引起瓦登伯格综合征(Waardenburg syndrome,OMIM:193500),它是一种临床罕见的常染色体显性遗传性疾病,主要表现为皮肤、毛发和眼睛的色素异常、感觉神经性耳聋及其他畸形等临床表现。有报道该基因缺失与先心病也有关^[12]。

此外 2q33.2q37.3 区域有约 36Mb 的嵌合缺失。病例 5 检出 17 号染色体 17p11.2 区域有约 3.1Mb 的缺失,包含 COPS3、NT5M、RAI1 等 31 个 OMIM 基因,该缺失区域与史密斯-马吉利综合征(Smith-Magenis syndrome,OMIM:182290)区域有重叠,包含的剂量敏感型 RAI1 基因为该综合征的关键基因,Decipher、ISCA、Clinvar 等数据库及文献显示该区域缺失的患者大多数伴有智力低下、睡眠障碍、自我伤害行为、语言表达能力障碍、牙齿异常等临床表现^[13,14]。病例 6 检出 18 号染色体 18q22.2q23 区域有约 10.8Mb 的缺失,该缺失区域包含 GALR1、MBP、TSHZ1 等 24 个 OMIM 基因, Clinvar、Decipher、OMIM 等数据库及文献显示该区域缺失的患者可能有发育迟缓、颅面部异常、身材矮小、张力减退、语言表达能力障碍、听力损伤、腭裂等临床表现^[15]。病例 7 检出 20 号染色体 20q11.21q11.23 区域有约 6.4Mb 的重复,该重复区域包含 ASXL1、DNMT3B、EPB41L1 等 68 个连续的 OMIM 基因,Decipher、ISCA、Pubmed 等数据库显示该区域重复较为罕见,但有该区域重复致病的病例报道,该区域重复的患者可能有发育迟缓、内眦赘皮、颅面部异常、语言表达能力差等临床表现^[16]。病例 8 检出 2 号染色体 2q24.3 区域有约 222 kb 的缺失,该缺失区域包含 SCN3A 和 SCN2A 2 个 OMIM 基因,这两个基因均为钠离子通道 α 亚基基因家族成员,SCN2A 基因杂合突变或缺失与癫痫性脑病及自闭症相关,有文献报道显示该区域缺失的患者可能有癫痫、自闭症、神经系统异常、精神阻滞、小头畸形等临床表现^[17,18]。

本研究 32 例患儿中,检测出意义不明确 CNVs 6 例(19%,6/32),意义不明确、可能良性 CNVs 2 例(6.3%,2/32)。其中病例 9~病例 14 结果为意义不明确 CNVs,病例 15 和病例 16 结果为意义不明确、可能良性 CNVs,因为缺失区域包含着丝粒位置且探针较少。病例 9 检出 Y 染色体 Yq11.223q11.23 区域约 2.2Mb 的缺失,Yq11.23 区域约 885kb 的缺失,该缺失区域与国际公共良性 CNVs 数据库(DGVs)不重叠,包含 DAZ1、DNZ2 等 OMIM 基因,该区域的缺失可能与男性生殖细胞的发育与无精症相关。病例 10 检出 X 染色体 Xp11.23p11.1 约 11.4Mb 的缺失,该区域含有 133 个 OMIM 基因,致病性尚不明确。病例 11 检出 9 号染色体 9q33.3 有约 420kb 的缺失,该区域包含 2 个 OMIM 基因,致病性不明确。14 号染色体 14q11.2 有约 434kb 的缺失,该区域无 OMIM 基因。病例 12 检出多条染色体大于 10Mb 的缺失,但

这些缺失区域包含多个隐性致病基因,临床意义尚不明确,杂合性缺失会增加隐性遗传病的发病风险。病例 13 检出 Y 染色体 Yq11.223q11.23、Yq11.23 区域分别有约 1.21Mb、1.35Mb 的重复,该重复区域与 DGVs 数据库不完全重叠,共包含 7 个 OMIM 基因,但 Decipher、Clinvar 等数据库显示该区域重复的临床意义尚不明确。病例 14 检出 4 号染色体 4q21.21q22.1 区域有约 12Mb 的杂合性缺失,该区域是否携带与遗传印记相关的基因尚不明确,但包含的隐性致病基因会增加隐性遗传病的发病风险。

对于 CNV 的临床意义不明确,可能是致病性,也可能是良性,即还没有足够的证据或标准证实其临床意义,其结果的解释很具有挑战性,可通过对双亲的进一步检测来明确,如果该 CNV 来自其没有表型的双亲,则良性的可能性大,而如果是新发的,则致病的可能性更大。但本研究中意义不明的病例因为其他原因没有进行双亲的检测。

CMA 可在全基因组范围进行高分辨率扫描,不仅能检出染色体不平衡性变异,而且能检出亚显微水平的拷贝数变异。缺点是在正常人类基因组中广泛存在没有临床意义的良性 CNV/常见 CNV。CMA 目前最大问题是对结果的正确解读,其原因在于该技术能找出约 1% 的不确定性的拷贝数变异,这会给遗传咨询带来一定的困扰,即使 CMA 存在上述一些缺点,但 CNV 检测仍具有显著优势,其临床应用价值不可低估^[19]。由于正常人 CNVs 数据库还不完善导致部分检测到的 CNVs 临床意义判断困难,所以本研究中有 6 例患者目前仅能判断意义不明 CNVs。另外 2 例缺失区域包含着丝粒位置且探针较少,可能为良性。

CNVs 相关的微缺失或微重复是不明原因 MR/DD 的主要病因,但是如何发现和评估罕见致病性 CNVs 已成为目前一个面临挑战的重要任务,评估因素主要包括:①是否在正常人群中有报道;②是否为新生 CNVs;③CNVs 长度是否足够大;④是否在数据库中有报道,且携带者具有 RR/DD 表型。这些 CNVs 无法被染色体核型分析所识别,CMA 可提高对不明原因 MR/DD 患儿的分子病因诊断水平,对进一步研究 MR/DD 病因机制具有重要意义,也可为患儿预后和家庭再发风险评估进行指导。

参考文献

- 1 Nasiri F, Mahjoubi F, Manouehy F, *et al*. Cytogenetic findings in mentally retarded Iranian patients[J]. *Balkan J Med Genet*, 2012, 15 (2): 29-34
- 2 王连,郝胜菊,闫有圣,等. 289 例智力低下和发育迟缓患儿细胞

- 遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(5): 49-50
- 3 张丽娜,梁立阳,孟哲,等. 应用微阵列比较基因组杂交技术对 55 例智力低下发育迟缓患儿基因组拷贝数变异的分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(8): 795-798
- 4 Hanemaaijer NM, Sikema - Raddatz B, Vander Vries G, *et al*. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high - resolution array in routine diagnostics[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(2): 161-165
- 5 St CD. Copy number variation and schizophrenia[J]. *Schizo - phr Bull*, 2009, 35(1): 9-12
- 6 王慧君, Bi Weimin, 吴冰冰, 等. 染色体基因芯片分析在临床遗传病诊断中的应用和结果解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 3 (13): 227-235
- 7 余永国, 沈亦平. 染色体基因芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 6(56): 410-413
- 8 Riccardi F, Rivolta GF, Uliana V, *et al*. Cryptic 13q34 and 4q35.2 deletions in an Italian family[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2015, 147 (1): 24-30
- 9 Strehle EM, Gruszfeld D, Schenk D, *et al*. The spectrum of 4q - syndrome illustrated by a case series[J]. *Gene*, 2012, 506(2): 387-391
- 10 Huang C, Yang YF, Yin N, *et al*. Congenital heart defect and mental retardation in a patient with a 13q33.1-34 deletion[J]. *Gene*, 2012, 498(2): 308-310
- 11 Wang HD, Liu L, Wu D, *et al*. Clinical and molecular cytogenetic analyses of four families with 1q21.1 microdeletion or microduplication [J]. *J Gene Med*, 2017, 19(4): 29-38
- 12 Stark Z, Behrsin J, Burgess T, *et al*. SNP microarray abnormalities in a cohort of 28 infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Am J Med Genet*, 2015, 167(10): 2319-2326
- 13 Poisson A, Nicolas A, Cochat P, *et al*. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith - Magenis syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 9(4): 10:111
- 14 Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, *et al*. Smith - Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior and obesity - own experience[J]. *Dev Period Med*, 2015, 19(2): 149-156
- 15 Margarit E, Morales C, Rodríguez - Revenga L, *et al*. Familial 4.8MB deletion on 18q23 associated with growth hormone insufficiency and phenotypic variability[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158(3): 611-616
- 16 Avila M, Kirchhoff M, Marle N, *et al*. Delineation of a new chromosome 20q11.2 duplication syndrome including the ASXL1 gene[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161(7): 1594-1598
- 17 Celle ME, Cuoco C, Porta S, *et al*. Interstitial 2q24.3 deletion including SCN2A and SCN3A genes in a patient with autistic features, psychomotor delay, microcephaly and no history of seizures [J]. *Gene*, 2013, 532(2): 294-296
- 18 Chong PF, Saito H, Sakai Y, *et al*. Deletions of SCN2A and SCN3A genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder [J]. *European J Epil*, 2018, 13(60): 91-93
- 19 Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, *et al*. Whole - genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(12): 1156-1166

(收稿日期:2018-07-02)

(修回日期:2018-07-16)