

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.002

神经系统疾病专题·讲座

智力障碍的病因及诊断方法

杨璞 桂宝恒 邬玲仟

(中南大学生命科学学院医学遗传学国家重点实验室, 湖南 长沙 410078)

[摘要] 智力障碍是儿童常见的神经系统疾病, 人群中发病率为1%~3%。由于多种遗传和环境因素参与其发病过程, 获得明确的病因学诊断是一项充满挑战的工作, 但其对评估患者预后、指导患者治疗及再生育具有重要的意义。该文总结了智力障碍的遗传学病因研究进展及临床常用遗传学诊断方法, 并介绍了最近美国儿科学会发布的智力障碍遗传诊断流程。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 543-548]

[关键词] 智力障碍; 病因; 诊断; 儿童

Etiology and diagnosis of intellectual disability

YANG Pu, GUI Bao-Heng, WU Ling-Qian. State Key Laboratory of Medical Genetics, School of Sciences, Central South University, Changsha 410078, China (Wu L-Q, Email: wulingqian@sklmg.edu.cn)

Abstract: Intellectual disability, occurring in 1%-3% of the general population, is a common disease of the nervous system in children. Since diverse genetic and environmental factors contribute to its pathogenesis, the etiological diagnosis of intellectual disability is challenging with respect to the selection of diagnostic tests. It is important to determine the etiology of intellectual disability for the assessment of prognosis, treatment and the family plan. This paper summarizes the research progress in etiology and diagnosis for intellectual disability and introduces the recommended clinical genetics diagnostic approach from the American Academy of Pediatrics.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 543-548]

Key words: Intellectual disability; Etiology; Diagnosis; Child

1 智力障碍概述

智力障碍(intellectual disability, ID)是儿童常见的致残性疾病, 指各种原因导致的发育过程中(18岁以前)出现智力功能明显低于同龄水平和社会适应能力明显障碍; 一般以韦克斯勒智力量表智力商数(intelligence quotient, IQ)低于人群均值2.0标准差(人群的IQ均值定为100, 一个标准差的IQ值为15), 即IQ在70或75以下为ID; 适应性行为包括个人日常生活能力和履行社会职责两方面。美国智力与发育障碍协会(The American Association on Intellectual and Developmental Disability, AAIDD)建议从智力、适应性行为和给予个体的支持系统(systems of

supports afforded the individual)等3个方面来定义ID^[1]。因此, 不能单纯依赖IQ评分诊断ID。

全面精神发育迟缓(global developmental delay, GDD)是指在2个或2个以上的发育方面明显延迟(低于同龄人2个标准差), 包括大运动或精细运动、说话/语言、认知、社会/个性、日常活动能力等多个方面^[2]。GDD的临床诊断需要有经验的儿科专家采用与患儿年龄相适应的方法进行准确的评估, 并以正常参照作为对比。GDD适应于年龄<5岁患儿的诊断, 5岁以上患儿进行智力测试变得可行和可靠, 往往采用ID的诊断。GDD患儿表现为对应年龄段发育里程碑事件的明显延迟, 往往预示随后可被诊断为ID; 然而, 对于仅有某一个方面发育迟缓或表现为轻度的发育

[收稿日期] 2015-01-10; **[接受日期]** 2015-02-25

[作者简介] 杨璞, 男, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 邬玲仟, 女, 主任医师。

迟缓的患儿,其症状往往是短暂性的,随后很少被诊断为ID。

临床上根据IQ损害的程度将智力低下分为4个等级^[3],即极重度(IQ<20),重度(IQ 20~35),中度(IQ 36~50),轻度(IQ 51~70)。更为简单的分类则将IQ<50称为重度智力障碍,50<IQ<70称为轻度智力障碍。另一个经典的分类方法则将ID分为综合征性智力障碍(SID,除ID外,还合并有多发畸形或先天性代谢缺陷)和非综合征性智力障碍(NSID,ID为唯一的临床表现)^[4]。

ID在人群中的发病率约为1%~3%,GDD发病率与ID发病率类似^[5]。重度ID在普通人群发病率为0.3%~0.5%,提示约有85%的ID患者为轻度ID^[4]。在我国,2000年抽样调查显示0~6岁儿童ID年均发病率约1.331‰,提示我国平均每年约增加136 000例ID患者^[6]。ID患者终身花费巨大,国外估计其平均花费为1 000 000美元/人^[7]。ID给患者造成终生痛苦,给家庭及社会带来沉重的经济负担。因此,做好ID病因诊断工作并通过产前诊断阻止ID患儿的出生具有重要意义。

2 ID的病因

2.1 非遗传性病因

ID病因具有高度异质性,既有外在的环境因素又有内在的遗传因素,外在的环境因素约占20%,包括孕期营养不良、围生期感染、缺氧、外伤、早产、神经毒性药物暴露(胎儿酒精综合征)以及各种原因造成的文化教育缺乏等,这些因素是轻度ID的主要病因。

2.2 遗传性病因

内在的遗传因素约占2/3,包括染色体异常、单基因病、多基因病/表观遗传异常、先天性代谢缺陷疾病等,约65%中-重度ID患者由遗传因素致病,20%轻度ID患者由遗传因素致病^[4]。根据文献统计,重度ID患者中,染色体异常约占25%,X连锁智力障碍(X-linked intellectual disability, XLID)约占10%~12%,新生突变(*de novo* mutation)占16%~39%不等^[8-10],常染色体隐性智力障碍(autosomal recessive intellectual disability, ARID)约占10%~20%,余下的为多基因

病/表观遗传异常^[11]。随着高通量检测技术的快速发展,遗传因素在病因构成中日显凸显,下面从不同层面介绍目前ID遗传病因的研究进展。

2.2.1 染色体异常 染色体异常可以分为数目异常和结构异常,后者进一步可以分为大的结构畸变和微缺失/微重复。传统的染色体分析最早用于研究ID的病因,其可以发现5~10 Mb以上的染色体异常。约10%的ID患者可以通过传统的染色体分析寻找到病因,包括非整倍体、缺失/重复、易位(常为非平衡性)、环状染色体、双着丝粒染色体及标记染色体等。在这部分患者中,最常见的21-三体综合征,约占2/3;其次为X染色体非整倍体(如Turner综合征、Klinefelter综合征)。常见的染色体非整倍体和大的缺失/重复与ID发病的关系容易确定,而对于显微水平确定的平衡易位、环状染色体和标记染色体,其致病性往往难以确定,为了深入探讨其与ID发病的关系还需进一步分子细胞遗传学分析,确认ID是否存在染色体亚显微结构变异。

分子细胞遗传学技术的出现加深了对于ID病因的认识。1995年,英国牛津大学首次在核型正常ID患者中发现染色体亚端粒微缺失,证实染色体亚端粒区重排是引起ID的原因之一^[12]。随后荧光原位杂交技术(fluorescent *in situ* hybridization, FISH)、多重链接探针扩增技术(multiplex ligation dependent probe amplification, MPLA)等分子细胞遗传学技术被应用于染色体亚端粒区异常的检测。与染色体其他区域结构相比,染色体亚端粒区域基因密度高且存在不稳定性,染色体亚端粒区重排一度被认为是ID的主要病因。文献报道,国内外约5%的ID或精神发育迟缓病人存在染色体亚端粒区域亚显微结构异常包括微小缺失或微小重复^[13-15],已被证实的亚端粒缺失综合征常位于4p16.3、1p36、22q13.3、11q24.2等,其中4p16.3缺失综合征(Wolf-Hirschhorn综合征)最为常见^[13]。随后出现的染色体微芯片(chromosomal microarray, CMA)技术则以更高的分辨率(目前临床常用的芯片最低分辨率约为100 kb)在全基因组范围内检测亚显微水平的染色体拷贝数变异(copy number variants, CNVs),由于其分辨率更高、覆盖度更广、检测通量更大,检测效率和阳性率明显提高,一些新的ID综合征相继发现(如

17q21.31 缺失综合征)。基于大样本的 meta 分析显示: CMA 能为 15%~20% 的 ID 患者寻找到明确的遗传学病因, 成为 GDD/ID 患者单项遗传检测诊断率最高的检测手段^[16-17]。

2.2.2 单基因病 单基因突变与 ID 密切相关, 包括常染色体的单基因突变和性染色体的单基因突变。截止 2014 年 4 月, 已知 ID 致病基因 528 个, 候选致病基因 628 个^[8]。研究显示 ID 的男女发病比例为 1.3~1.4:1, 提示 X 染色体上有大量与 ID 相关的致病基因。由于 X 连锁突变的女性携带者往往能生育后代, 从而可获得大家系进行连锁分析克隆致病基因; 同时, 与其他杂合子比较, 半合子男性患者更容易定位 X 染色体缺失区间和断裂位点; 因此, 目前 X 染色体上发现的 ID 致病基因最多。FMR1 是第一个克隆的 XLID 基因, 其突变导致脆性 X 综合征, 为临床最为常见智力障碍综合征, 在男性人群的发病率约为 1:5 000 (占有 ID 患者的 0.5%)^[18]。MECP2 是另一个常见的 X 连锁智障基因, 其突变导致 Rett 综合征, 表现为重度智力障碍, 以女性发病为主^[19]。截止 2012 年, 文献报道的 XLID 基因为 102 个, 这些基因突变导致 82 种 XLID 综合征 (已知 160 种 XLID 综合征) 和 50 个非综合征性 XLID 家系发病。另外, 还有 30 种 XLID 综合征和 48 个非综合征性 XLID 家系的致病区间被定位^[20]。

与 XLID 不同, ARID 致病基因定位与克隆明显落后。这与西方国家近亲结婚率低、生育后代少, ARID 大家系少见, 而基于连锁分析和纯合子定位的致病基因定位克隆策略往往需要大家系等因素有关。2002~2011 年 10 年间仅有 8 个 NS-ARID 致病 (候选) 基因被克隆; 2011 年后, 二代测序 (Next-generation sequencing, NGS) 技术应用于 ARID 致病基因的研究, 很多 NS-ARID 致病 (候选) 基因相继发现, 截止 2014 年 1 月, 通过 NGS 技术定位克隆的 NS-ARID 致病 (候选) 基因达到 32 个^[11]。另外, 绝大部分代谢障碍常常为常染色体隐性遗传的单基因病, 一般表现为综合征性 ARID, 包括氨基酸、有机酸代谢缺陷和线粒体、溶酶体疾病等, 文献报道其在 ID 患者占 1%~5% 不等^[5]。ARID 在不同文化国家 ID 疾病谱中比例不一, 西方国家估计比例为 10%~20%, 而在近亲结婚常见的中东国家, 其比例高达 32%^[21]。

常染色体显性遗传重度智力障碍 (autosomal dominant intellectual disability, ADID) 患者很少能生育后代, 一般表现为由新生突变导致的散发病例, 到目前为止还没有常染色体显性非综合征型 ID 大家系基因被克隆的报道。几个采用 NGS 技术对不同样本量的散发重度 ID 先证者及其父母 (trios) 进行全外显子组 / 全基因组测序的研究发现: 16%~39% ID 患者存在潜在致病性新发单核苷酸变异 (single nucleotide variations, SNVs), 提示 ADID 在重度 ID 患者中的比例不低^[8,10]。截止目前, 以 “autosomal dominant mental retardation” 为检索关键词查询 OMIM 数据库, 可检索到 33 条 ADMR 疾病记录, 其致病基因也已经被克隆。

3 常用遗传诊断方法

3.1 G 带核型分析和 FISH

2010 年前, G 带核型分析是儿童不明原因 GDD/ID 的标准的一线检测手段, 尤其在患儿合并先天畸形。然而, 目前在对不明原因 GDD/ID 患儿进行 CMA 检测时是否需要同时进行 G 带染色体分析存在争议。国际标准细胞基因组微阵列 (International Standard Cytogenetic Array, ISCA) 协会推荐仅在下列情况进行 G 带核型分析: (1) 患儿为临床可识别的经核型分析能确诊的染色体综合征 (如唐氏综合征); (2) 有核型分析可检出的染色体重排家族史; (3) 有反复流产和不孕的家族史^[22-23]。而对于临床高度怀疑为某种已知染色体微缺失 / 微重复综合征的 (如 Williams 综合征、DiGeorge 综合征) 患儿, FISH 可作为首选检测手段; 若检测结果阴性, 仍需要进一步行 CMA。Array-CGH 无法检测嵌合体, 标准 20 细胞 G 带核型分析能检测最低嵌合比例为 14%^[24], 但单核苷酸多态性芯片 (single nucleotide polymorphism-based array, SNP-array) 可检测的最低嵌合比例为 5%^[25]。2010 年 ISCA 协会对 33 个研究进行 meta 分析发现 ID 患者中平衡易位的发生率为 0.3%, 这些患者中大部分可能存在 CMA 可检测到的 CNVs, 仍有一部分患者可能因为平衡易位打断了某个关键基因而导致 ID, 后者往往需要同时进行其他方法精确定位断裂点才能诊断^[26]。

3.2 CMA

CMA是目前不明原因GDD/ID患者进行遗传学诊断最常用的检测手段,其阳性诊断率达到15%~20%。2010年ISCA协会基于对33个相关研究进行meta分析后推荐CMA应该作为GDD/ID、ASD (autism spectrum disorders) 和多发畸形患者的一线诊断手段。CMA能对全基因组范围内CNVs进行检测,最低分辨率为100 kb,其分辨率较G带核型分析提升30~50倍^[27]。CMA不仅能检测致病性CNVs,也能检测出隐匿性不平衡易位并精确定位。目前常用的CMA平台为比较基因组杂交芯片 (comparative genomic hybridization array, array-CGH) 和SNP-array;与前者比较,后者还可以检测单亲二倍体 (uniparental disomy, UPD)、三倍体和嵌合比5%以上的染色体嵌合等^[22-23]。随着经验的积累、技术的成熟,目前已经不需采用FISH或MLPA方法对CMA检出的CNVs进行验证。

CMA在大幅度提高阳性诊断率的同时,也发现大量的临床意义不明的CNVs,这给临床遗传咨询带来很大的挑战。目前一些公共数据库能提供CNVs的位置、包含基因及临床意义等信息来辅助判断CNVs的临床意义,常用的数据库包括Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation>)、DECIPHER数据库 (<https://decipher.sanger.ac.uk/application/>)、UCSC数据库 (<http://genome.ucsc.edu/>) 和OMIM数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) 等。ISCA协会也发布了对临床意义不明CNVs进行分类的标准^[22]。标准指出下列情况下CNVs更可能是致病性的:

(1) CNVs在大小上完全覆盖或超过已知的微缺失/微重复综合征的大小;(2) CNVs包含大量已知的致病基因。另外,建议对患者父母进行靶向CNVs分析确定其为遗传性或新生;由于CNVs在同一家系中表现为高度变异,一些患者仅有轻度ID或没有明显的ID;一些CNVs可能通过“二次打击”机制 (需要并存的CNVs、单个基因突变或环境因素) 导致GDD/ID^[28];因此,遗传自无症状的父母的CNVs一般为非致病性的,但作出这样的结论应该谨慎。

3.3 FMR1 基因分析

FMR1基因分析仍然是不明原因GDD/ID遗传诊断的一线手段,检测对象包括轻-中度智力障

碍的男性和女性患者,尤其是患者有孤独症样表型或系谱分析提示X连锁遗传。脆性X综合征发病与FMR1基因1号内含子CGG三核苷酸重复扩增有关,全突变患者CGG重复次数>200,表现为GDD/ID (男性为中度,女性为轻度),行为异常 (多动或孤独症样表现),颜面部异常 (大头、长脸、大耳,男性多见),结缔组织改变 (关节松弛、轻度主动脉扩张) 及青春期后男性大睾丸。若患者合并有小头、多发畸形或表现为重度ID,其诊断为脆性X综合征可能性变小。若患者临床表型强烈支持脆性X综合征的诊断,可以首先进行FMR1基因分析;否则,CMA仍然是不明原因GDD/ID患者首选的检测手段。

3.4 二代测序技术

Sanger测序是单基因病诊断的“金标准”,但其通量较小,对多个片段或样本进行测序费时费力,花费也很高;二代测序测序通量大、检测费用逐年降低,以合理的价格在数天到数周的时间内对全外显子组或全基因组进行测序,被越来越多实验室用来进行遗传病的病因研究和遗传学诊断。

全外显子组测序 (Whole Exome Sequencing, WES) 和全基因组测序 (Whole Genome Sequencing, WGS) 已经成功应用于GDD/ID的遗传病因研究。

“Trio”分析 (即通过将患者的测序数据与其无症状的父母数据比较,在已知和候选的GDD/ID基因中寻找新生突变) 是采用NGS技术在散发GDD/ID患者中探索遗传学病因的成功模式。Vissers等^[29]采用基于WES的Trio分析对10名NSID患者进行遗传学研究,在其中6名患者中找到了已知或候选ID基因的新生突变。de Ligt等^[9]采用相同的策略对100名CMA检测结果阴性的重度ID患者进行遗传学研究,在53名患者中发现79个新生突变,该研究为16名患者确定了遗传学病因,同时鉴定出3个新的ID致病基因和21个候选ID致病基因。对于ID大家系,通过传统的连锁分析对家系致病基因区间进行定位,然后对定位区间内所有基因进行高效捕获和NGS测序的策略也被证明是一种有效的致病基因克隆手段。伴随着NGS在遗传学病因研究中的成功和费用的快速降低,临床全基因组和全外显子组测序 (clinical genome and exome sequencing, CGES) 业已进入临床遗传诊断阶段,

并积累了数以千计的病例^[30-32]。

NGS技术的发展也提供了以较低成本同时对数十个到数百个已知GDD/ID基因进行分析的平台。一些实验室已经提供多基因panels进行GDD/ID的遗传诊断,这些基因panels常常聚焦于某个特定的亚型,如XLID或GDD/ID伴有某些特定的临床表型,如小头畸形、巨颅、癫痫发作或孤独症。男性GDD/ID患者、且家系分析提示X连锁,提示适合进行XLID基因panel检测,并能获得较高的诊断率;而对于女性GDD/ID患者、且家系分析提示X连锁也可以进行XLID基因panel检测。临床上,基于NGS的多基因panel检测一般在CMA和FMR1基因检测结果阴性后进行。

WES和WGS也存在不足之处。首先,WES或WGS并不能对全外显子组或全基因组所有区域全部捕获并测序,这可能导致一些有临床意义的突变丢失。其次,一些疾病发生可能与表观遗传改变导致基因功能改变有关,而在DNA水平上并没有发生改变,这些也是WES或WGS不能检测到的。再次,目前WGS检测费用昂贵,可能限制其临床应用^[26]。

3.5 先天性代谢缺陷筛查

文献报道可诊断的先天性代谢缺陷占ID患者病因的1%~5%^[33-34],而新生儿筛查仅包括少数几种遗传代谢疾病。虽然先天性代谢缺陷发病率相对较低,但若进行早期诊断和治疗,其临床结局往往能极大地改善。因此,遗传代谢筛查对ID患者也是重要的辅助诊断手段。目前临床可治疗性代谢性疾病共有89种,包括尿液氨基酸、有机酸、低聚糖、粘多糖和尿酸筛查,血浆总胆固醇、7-脱氢胆固醇、氨基酸和酰基肉碱筛查等^[35]。约65%的先天性代谢缺陷可以通过目前临床一线筛查手段进行识别^[36],其他先天性代谢缺陷则需要进一步的筛查手段。van Karnebeek等^[35]通过综述文献后提出ID患者进行先天性代谢筛查的两步流程:第一步对所有病因不明的ID患者进行包括54个可治疗先天性代谢疾病的非靶向血尿筛查;若第一步筛查结果阴性,又高度怀疑代谢性疾病,第二步可在从事代谢遗传专科医师的协助下,根据患者的病例资料,在剩余的35种可治疗先天性代谢缺陷疾病中挑选可能性最大的疾病进行单个疾病的靶向筛查。

4 ID遗传诊断流程

GDD/ID发病率较高,病因复杂、遗传异质性强,临床上仍有一半以上患者不能获得病因诊断。为提高GDD/ID的遗传诊断率,指导患者预后评估、治疗及家庭成员生育,美国儿科学会在总结一系列文献基础上提出了GDD/ID遗传诊断流程^[5]。具体包括以下步骤:

(1)采集完整的病史、绘制3代家系图,进行详细的体格检查,重点注意有无身体畸形及神经系统异常体征。

(2)若患者临床资料强烈提示为明确的某种单基因病(如Rett综合征、脆性X综合征)或染色体病(如唐氏综合征、Turner综合征),则首先进行对应的遗传学检测,明确诊断后提供遗传咨询,包括治疗、预后及生育指导等。

(3)若患者为不明原因GDD/ID,则进行以下遗传学评估:①CMA,怀疑平衡染色体重排可进行G显带核型分析;②先天性代谢缺陷筛查(筛查项目见3.5);③FMR1基因分析。

(4)经过上述遗传学评估仍然没有明确诊断,则进行以下遗传学评估:①对于男性患者和家系分析提示X连锁遗传,则考虑进行NS-XLID基因panel和高分辨率X-CMA分析,对先证者母亲进行X染色体失活分析;②女性患者完成MECP2基因缺失、重复和序列分析。

(5)若患者合并小头畸形、巨颅或神经系统异常(锥体束征、锥体外系体征、顽固性癫痫或局灶性癫痫),则进行头颅MRI扫描。

(6)若完成所有检测仍不能明确病因,则应与患者父母进行交流,提供必要的医疗服务和建议。

[参考文献]

- [1] Schalock RL, Luckasson RA, Shogren KA, et al. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability[J]. *Intellect Dev Disabil*, 2007, 45(2): 116-124.
- [2] Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: evaluation of the child 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*, 2003, 60(3): 367-380.
- [3] Gmitrowicz A, Kucharska A. Developmental disorders in the

- fourth edition of the American classification: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV—optional book) [J]. *Psychiatr Pol*, 1994, 28(5): 509-521.
- [4] van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities[J]. *Annu Rev Genet*, 2011, 45: 81-104.
- [5] Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(3): e903-918.
- [6] Guo L. Etiological analysis of neurodevelopmental disabilities: single-center eight-year clinical experience in south China[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011(doi:10.1155/2011/318616).
- [7] Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment—United States, 2003[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53(3): 57-59.
- [8] Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability[J]. *Nature*, 2014, 511(7509): 344-347.
- [9] de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(20): 1921-1929.
- [10] Rauch A, Wieczorek D, Graf E, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9854): 1674-1682.
- [11] Musante L, Ropers HH. Genetics of recessive cognitive disorders[J]. *Trends Genet*, 2014, 30(1): 32-39.
- [12] Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation[J]. *Nat Genet*, 1995, 9(2): 132-140.
- [13] Wu Y, Ji T, Wang J, et al. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 72.
- [14] Shao L, Shaw CA, Lu XY, et al. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases[J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(17): 2242-2251.
- [15] Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation[J]. *Lancet*, 1999, 354(9191): 1676-1681.
- [16] Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects[J]. *Genet Med*, 2009, 11(3): 139-146.
- [17] Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands[J]. *Eur J Med Genet*, 2009, 52(4): 161-169.
- [18] Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome[J]. *Cell*, 1991, 65(5): 905-914.
- [19] Christodoulou J, Ho G. MECP2-Related Disorders[M]. *GeneReviews(R)*, 2012, Seattle (WA).
- [20] Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(4): 579-590.
- [21] Hamamy HA, Masri AT, Al-Hadidy AM, et al. Consanguinity and genetic disorders Profile from Jordan[J]. *Saudi Med J*, 2007, 28(7): 1015-1017.
- [22] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5): 749-764.
- [23] Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2011, 12: 25-51.
- [24] Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use[J]. *Am J Hum Genet*, 1977, 29(1): 94-97.
- [25] Conlin LK, Thiel BD, Bonnemann CG, et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(7): 1263-1275.
- [26] Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2012, 19(4): 173-180.
- [27] Ellison JW, Ravnan JB, Rosenfeld JA, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(5): e1085-1095.
- [28] Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(3): 203-209.
- [29] Vissers LE, de LJ, Gilissen C, et al. A de novo paradigm for mental retardation[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1109-1112.
- [30] BCABS Association. Special report: exome sequencing for clinical diagnosis of patients with suspected genetic disorders[J]. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*, 2013, 28(3): 1-4.
- [31] Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1170.
- [32] Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 473-483.
- [33] Engbers HM, Berger R, van HP, et al. Yield of additional metabolic studies in neurodevelopmental disorders[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(2): 212-217.
- [34] Lion-Francois L, Cheillan D, Pitelet G, et al. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation[J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1713-1714.
- [35] van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(4): 428-438.
- [36] van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(3): 368-381.

(本文编辑: 邓芳明)