

拷贝数变异分析及染色体核型分析在发育迟缓与智力障碍儿童中的应用

刘为 赵溜 涂明 罗真情 湛芳 杨永佳

作者单位: 410007 湖南长沙, 湖南省儿童医院医学遗传科

通信作者: 刘为, Email: 393366787@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.01.002

【摘要】 目的 探讨拷贝数变异分析及染色体核型分析在发育迟缓 / 智力障碍 (DD/ID) 儿童中的应用。**方法** 对湖南省儿童医院连续 649 例 DD/ID 患儿进行染色体微阵列 (CMA) 检测。通过参考以前的报告或使用荧光原位杂交 (FISH) 及定量聚合酶链反应 (q-PCR) 进行的亲本检测结果来评估拷贝数变异 (CNV) 的致病性。**结果** 649 例 DD/ID 患儿中有 110 例检出致病性 CNV, 检出率为 16.9%, 其中包括长度为 270 kb ~ 30 Mb 的 100 个缺失和 31 个重复。对 66 例患儿父母进行 CMA 检测, 其中 86.4% 携带新生 CNV。8 例患儿的致病性 CNV 遗传自健康父母, 具有平衡易位。在 2p21p16.3、3p21.31、10p11.22、14q24.2 和 21q22.13 位点验证了 5 个罕见报告的缺失。**结论** CMA 检测在 DD/ID 患儿的基因诊断中具有临床实用性。CMA 检测可作为所有 DD/ID 儿童的临床诊断检测。

【关键词】 染色体微阵列; 拷贝数变异; 发育迟缓; 智力障碍; 诊断效能

Application of copy number variation analysis and chromosome karyotype analysis in children with developmental delay/intellectual disability

Liu Wei, Zhao Liu, Tu Ming, Luo Zhenqing, Shen Fang, Yang Yongjia. Department of Medical Genetics, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: 393366787@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the application of copy number variation analysis and chromosome karyotype analysis in children with developmental delay/intellectual disability (DD/ID). **Methods** Chromosome microarray (CMA) detection was performed in 649 consecutive children with DD/ID in Hunan Children's Hospital. Medical records were reviewed retrospectively. Pathogenicity of detected copy number variations (CNV) was evaluated by referencing previous reports or parental testing using fluorescence in situ hybridization (FISH) and quantitative polymerase chain reaction (q-PCR). **Results** In 649 children with DD/ID, 110 cases were found with pathogenic CNV, and the diagnostic yield was 16.9%, including 100 deletions and 31 duplications of 270 kb–30 Mb. Parental testing was performed in 66 patients, 86.4% of which carried de novo CNVs. In eight children, pathogenic CNVs were inherited from healthy parents with a balanced translocation, and genetic counseling was provided to these families. Five rarely reported deletions were verified on 2p21p16.3, 3p21.31, 10p11.22, 14q24.2 and 21q22.13 sites. **Conclusions** CMA test has clinical practicability in genetic diagnosis of patients with DD/ID. CMA test should be used as a clinical diagnostic test for all children with DD/ID.

【Key words】 Chromosomal microarray; Copy number variation; Developmental delay; Intellectual disability; Diagnostic efficacy

发育迟缓 (developmental delay, DD) 和智力障碍 (intellectual disability, ID) 是一种常见的病理状态, 可影响 1% ~ 3% 的儿童, 其中超过一半患儿病因为遗传因素^[1]。全面发育迟缓 (global developmental delay, GDD) 是针对 5 岁以下儿童的一种诊断, 被定义为在两个或多个发展认知领域 (如粗大或精细运动能力、言语 / 语言能力、社会 / 个人和日常生活活动能力) 的显著延迟, 低于两个标准差^[2]。ID 从患儿 5 岁开

始诊断, 同时满足以下 3 个标准: ① 智力功能缺陷 (通常用智力系数来衡量); ② 适应功能缺陷 (概念、社交或实践技能); ③ 上述缺陷在发育期间开始出现^[3]。并非所有符合 GDD 诊断的患儿在 5 岁后都符合 ID 的诊断标准。传统的染色体核型分析已广泛用于确定患者 DD/ID 的病因。由于传统的核型分析方法无法检测小于 5 Mb 的致病性基因组不平衡, 许多染色体畸变病例被漏诊, 无法得到病因诊

断^[4]。另外, G 显带可能会漏掉长度大于 5~10 Mb 的染色体异常^[5]。染色体微阵列(chromosome microarray, CMA)能识别更小的拷贝数变异(copy number variation, CNV), 并且足够灵敏, 可以识别致病性 CNV^[6]。目前, CMA 的临床实用性已得到多个专业协会的认可, 并被推荐作为不明原因的 DD/ID、自闭症谱系障碍和 / 或多发性先天异常患者的一级基因检测方法^[7]。本研究在 2020 年 6 月—2023 年 6 月对 649 例不明原因 DD/ID 患儿进行调查, 广泛评估 CMA 对 DD/ID 儿童的诊断价值, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 6 月—2023 年 6 月在本院就诊的 649 例不明原因 DD/ID 患儿的临床资料, 其中男性 345 例, 女性 304 例; 年龄 7 个月~17 岁, 平均(7.27 ± 2.04)岁。诊断标准: 参照盖塞尔发育量表(≤ 3 岁)和中国韦氏学龄儿童智力量表(4~17岁), 智力水平明显低于同龄儿童(< 70 分)或智商(intelligence quotient, IQ)低于 2 个标准(< 75 分), IQ 在 40~70 分为轻中度, IQ 小于 40 分为重度; 当发育商(developmental quotient, DQ)或 IQ 低于 70 分且伴有日常生活活动能力低下时, 对年龄大于 5 岁的患儿诊断为 ID, 而对年龄小于 5 岁的患儿则诊断为 DD^[8]。

1.1.1 纳入标准 ① 符合 DD/ID 诊断标准; ② 患儿监护人知情同意。

1.1.2 排除标准 ① 存在缺氧、中毒、中枢神经系统感染、颅脑外伤史; ② 具有可识别的遗传性代谢紊乱的证据; ③ 女性患儿有 Rett 综合征的典型临床表现; ④ 男性患儿存在 FMR1 基因突变; ⑤ 患有多种畸形的胎儿或新生儿。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院审批(审批号: HCHLL-2023-180), 所有检测均获得过患儿监护人的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 染色体核型分析 采用外周血淋巴细胞培养-G 显带-染色体核型分析法, 采集咨询儿童的外周静脉血 2~3 mL, 使用肝素钠抗凝, 接种于 1640 培养基中, 充分混匀后置于 37℃、5% CO₂ 恒温箱中培养 72 h, 加入 10 mg/L 秋水仙素 0.1 mL, 使细胞分裂终止在分裂中期。收获分裂细胞, 并在 37℃氯化钾溶液(0.075 mol/L)中孵育 30 min。再次离心, 并将细胞固定在甲醇-乙酸溶液(3:1)中。使用离心细胞制备铺片载玻片, 并采用吉姆萨显带方法

产生可见的核型。应用莱卡染色体核型扫描分析系统对每例标本计数不少于 30 个, 选择 5 个中期核型进行分析, 异常标本计数到 100 个, 分析 10 个核型。并根据 2013 年和 2016 年国际人类细胞遗传学命名系统的建议报告染色体异常^[9-10]。

1.2.2 CMA 检测流程 采集患儿及其父母外周血样本 2 mL, 采用 Affymetrix 公司配套检测试剂盒及优化的标准操作流程, 使用 CytoScan[®]750K 芯片进行全基因组范围扫描。检测过程包括 DNA 提取、酶的切除、DNA 连接、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、PCR 产物纯化、片段化、标记、杂交、扫描和结果分析等。使用配套软件分析数据。

1.2.3 CNV 结果分析 参考人类基因组结构变异数据库 DGV、临床基因组资源中心 ClinGen、人类基因组变异和表型数据库 DECIPHER、在线孟德尔遗传数据库 OMIM, 圣克鲁斯大学 UCSC 和细胞基因组学阵列国际标准 ISCA 等公共数据库及相关文献报道来明确 CNV 类型。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南将 CMA 检测出的 CNV 分为 5 类, 即: ① 致病性 CNV: CNV 与先前研究报道的致病性 CNV 区域重叠; ② 可能致病性 CNV: 新出现的 CNV, 但通过亲本检测证实与疾病有关; ③ 可能良性 CNV: 新出现的 CNV, 通过亲本检测证实与疾病无关; ④ 良性 CNV: 已识别的 CNV 存在于健康正常对照(基因组变异数据库 DGV)或基因贫乏区域^[9]。在本研究中, 根据 ACMG 指南将可能致病性不确定重要性的变异(variant of unknown significance, VUS)归为致病性 CNV^[10]。

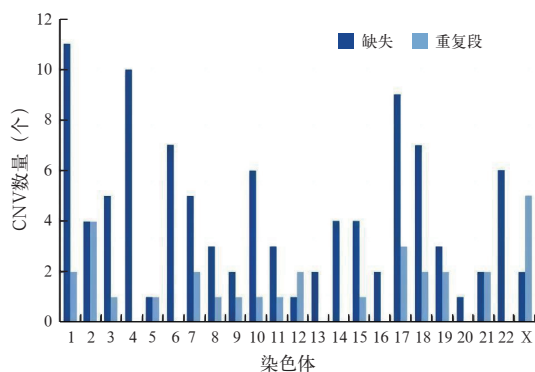
为验证基因组失衡, 本研究对受影响的患儿及其父母进行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)或定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, q-PCR), 确认在患儿中发现的 CNV 的致病性及其与表型相关的临床意义。

1.3 智力评价指标 ① 对 ≤ 3 岁的患儿采用盖塞尔发育量表^[11]; ② 对 ≥ 4 岁的患儿采用中国韦氏学龄儿童智力量表^[12]。

2 结果

2.1 致病性 CNV 检出率 共检出 110 例(占 16.9%)患儿携带致病性 CNV, 其中 53 例男性, 57 例女性。通过传统的 G 带核型分析确定, 其中 102 例患儿具有正常核型, 1 例患儿在 8 号染色体上存在结构异常, 但尚不确定是否具有致病性。

2.2 致病性 CNV 的特点 致病性 CNV 包括 100 个缺失和 31 个重复,长度为 270 kb ~ 30 Mb。每个患儿平均有 1.19 个致病性 CNV。大多数致病性 CNV (125/131, 95.4%) 长度大于 500 kb,而有 6 个致病性 CNV (6/131, 4.6%) 的长度小于 500 kb。19 例患儿 (19/110, 17.3%) 携带两个或多个致病性 CNV。大多数患儿携带 1 个缺失和 1 个重复,但有 1 例患儿存在 2 个缺失,1 例患儿存在 2 个缺失和 1 个重复,1 例患儿存在 2 个重复,1 例患儿存在 3 个缺失。致病性 CNV 的染色体分布见图 1。



注: CNV 为拷贝数变异

图 1 致病性 CNV 的染色体分布

通过 FISH (57 例)、q-PCR (2 例)、CMA (2 例) 或核型分析 (5 例) 对 66 例患儿的父母进行检测。其中 57 例患儿 (86.4%) 携带新发致病性 CNV。8 例患儿 (12.1%) 从具有平衡易位的健康父母继承了 CNV,在该情况下提供了遗传咨询。其中 6 例患儿出现不平衡易位,同时出现基因组片段丢失和增益,

而 2 例患儿出现 1 次重复,后者是继承自父亲,具有平衡易位,重复分别发生在 2q24 和 19p13 位点;此外在 1 例患儿中发现的致病性 CNV 遗传自患类似疾病的母亲,该母亲患有轻度智力低下和面部畸形。

2.3 常见致病性 CNV 最常见的致病性 CNV 为 1p36 缺失 (8 例)、4p16.3 缺失 (Wolf-Hirschhorn 综合征, 7 例)、17p11.2 缺失 (Smith-Magenis 综合征, 6 例)、6q26 缺失 (5 例)、10q26 缺失 (4 例) 和 22q11.2 缺失 (4 例)。见表 1。虽然患儿中未观察到 1p36 缺失综合征常见的肌张力低下症状,但在少数 1p36 缺失的男性患儿中, 2/3 出现隐睾。与既往研究结果不同的是,先天性心脏缺陷常见于沃尔夫-赫希霍恩综合征患者,而 1/3 的 Smith-Magenis 综合征患儿则存在除脑室扩大外的脑部异常。此外, 1/2 的哈塞耳小体患儿存在神经元迁移异常,但仅在 1 例患儿中观察到具有该综合征特征的心脏异常。

2.4 罕见致病性 CNV 的鉴定 本研究在 5 例患儿中检出并确认了罕见报告的致病性基因组失衡,根据 ACMG 指南被认为是可能的致病性 VUS^[5],包括与已知基因组不平衡区域不完全重叠的区域。公共数据库资料显示,在其中一些区域致病性仍不确定。5 个罕见报道的致病性 CNV 包括 2p21p16.3、3p21.31、10p11.22p11.21、14q24.2、21q22.13 上的缺失,上述致病性 CNV 均经过 FISH (4 例) 或 q-PCR (1 例) 验证。1 例男性患儿的 14q24.2 缺失遗传自母亲。见表 2。

2.5 可能良性 CNV 对 15 例 (2.3%) 患儿的新发现 CNV 临床意义的结论尚未确定。其中 8 例患儿的 CNV 在患儿和健康父母身上均可见。

表 1 常见致病性 CNV 表型

CNV 类型	例数 (例)	典型表现 (例)	非典型表现 (例)	CNV 类型	例数 (例)	典型表现 (例)	非典型表现 (例)
1p36 缺失 ^[13-14]	8	心脏缺陷 (7)	隐睾症	6q26 缺失 ^[16]	5	癫痫发作 (2)	
	8	大脑异常 (7)	(2/3 男性)		5	大脑异常 (4)	
	8	癫痫发作 (5)		10q26 缺失 ^[17]	4	大脑异常 (2)	发育不良 (2)
	8	手 / 足异常 (4)			4	行为异常 (2)	
	8	张力减退 (0)			4	癫痫发作 (0)	
4p16.3 缺失 ^[15]	7	宫内 / 产后生长迟缓 (7)		17p11.2 缺失 ^[18-19]	6	轻度脑室扩大 (3)	先天性后窝
	7	癫痫发作 (7)			6	心脏缺陷 (3)	畸形 (2)
	7	心脏缺陷 (6)			6	斜视 (3)	
	7	腭裂 (3)			6	睡眠障碍 (2)	
	7	泌尿道异常 (2)			6	行为异常 (2)	
	7	大脑异常 (2)			6	癫痫发作 (1)	
	7	睡眠障碍 (2)		22q11.2 缺失 ^[20-21]	4	发育不良 (3)	神经元移行
	7	手定型 (1)			4	癫痫发作 (2)	异常 (2)
	7	听力损失 (1)			4	上颌缺损 (0)	
	7	张力减退 (2)			4	心脏缺陷 (1)	

注: CNV 为拷贝数变异; 空白代表无此项

表 2 罕见报道的致病性 CNV

CNV 区域	长度 (Mb)	染色体位置 (hg19)	表型	参考来源
2p21p16.3 缺失	2.98	46156868-49143895	DD, 面部畸形	287075 来自 DECIPHER, nssv3396502 来自 ISCA ^[22]
3p21.31 缺失	1.46	48770345-50237479	DD, 面部畸形, 肠扭转, 足 / 手 / 唇反复区域水肿	文献 ^[23]
10p11.22p11.21 缺失	4.22	31742277-35970537	DD, 胼胝体薄, 轻度髓鞘形成延迟面部畸形	296553 来自 DECIPHER ^[24]
14q24.2 缺失	3.30	70304616-73614733	DD, 面部畸形、癫痫、先天性脊柱后侧凸、眼球震颤	文献 ^[25]
21q22.13 缺失	1.00	37906818-38913286	DD, 面部畸形, 癫痫发作, 小头畸形, 轻度脑室扩大伴右侧侧裂区异常	258106 来自 DECIPHER ^[26]

注: CNV 为拷贝数变异, DD 为发育迟缓, DECIPHER 为人类基因组变异和表型数据库, ISCA 为细胞基因组学阵列国际标准

3 讨论

由于传统核型分析无法检测长度小于 5 Mb 的 CNV, 而 CMV 更灵敏, 能够识别长度更短的 CNV, 因此已经成为 GDD/ID 以及其他疾病 (如自闭症谱系障碍或多种先天性异常) 患者的诊断标准^[25]。Vissers 等^[26]对 CMA 文献的回顾报告显示, CMA 的诊断率至少是标准核型分析的两倍。本临床报告中使用的 CMA 涵盖当前所有类型的基于阵列的基因组拷贝数分析。

本研究结果显示, 16.9% 的 DD/ID 儿童存在致病性基因组失衡。致病性 CNV 包括 100 个缺失和 31 个重复, 丢失大约是获得的 3 倍^[27]。与之前针对 DD 患儿的研究相比, 本研究的诊断率较高^[28], 尽管诊断率可能取决于患者的选择标准、数量以及使用的 CMA 平台不同。本研究中有 16 例患儿的 CNV 较大 (> 10 Mb), 但因核型分析而被遗漏。其中 7 例患儿存在较大的染色体重排, 使用 G 带核型分析可能会漏掉这些重排, 因为易位包括具有相似带型或长度的 1 个缺失和 1 个重复。上述结果表明, 即使对于具有大尺寸 CNV 的患儿, CMA 检测也优于传统的核型分析^[29]。核型分析可以阐明染色体结构变化, 但由于主观评估而受到限制。因此, 检测中很容易出现实验室间以及观察者间的差异^[29]。CMA 检测应作为不明原因 DD/ID 患儿的一级检测方法, 因为相当一部分 DD/ID 患儿的染色体异常被确定为遗传原因。此外, 无论临床严重程度如何, 都应对所有患有不明原因 DD/ID 的儿童进行 CMA 检测^[13]。

另外, 三种致病性 CNV 占本研究中所有患儿 DD/ID 原因的 19.1% (21/110), 依次为 1p36、4p16.3 和 17p11.2 缺失综合征。上述缺失综合征与其他研究中常见的复发综合征有些不同^[30], 可能与入选患儿地区和种族不同有关。即使上述 CNV 与众所周知的致病性 CNV 或综合征重叠的患者也并不总是表现出典型特征^[31]。这可能部分是由于患者间的

不同断点、其他基因组不平衡或其他个体遗传因素的组合造成的。由于很难从表型推断致病基因组区域, 因此全基因组 CMA 优于 FISH 来靶向检测基因组失衡。因此, 无论其他相关特征如何, 都应对每位 DD/ID 患者进行 CMA 检测。

在有父母检测数据的病例中, 大多数 (86.4%) 携带新生 CNV。其中 7.3% (8/110) 的致病性 CNV 遗传自携带明显平衡易位的健康父母。本研究为存在复发风险的家庭提供遗传咨询, 结果并未出现家族异常。尽管本研究中并未对所有父母进行 CMA 和 FISH 检测, 但父母的平衡易位患病率高于预期可能是 DD/ID 患儿产生致病性 CNV 的原因^[23]。如果在 CMA 检测中同时鉴定出涉及两条染色体的 1 处缺失和 1 处重复 (表明不平衡易位), 则应考虑亲本中存在平衡易位的可能性。

通过大型数据集可以更好地理解非常罕见的 CNV 的功能影响 (或缺乏影响)。尽管如此, 仍存在罕见或独特的 CNV, 其解释仍不明确^[32]。本研究验证了 5 个罕见报道的致病性 CNV, 分别为 2p21p16.3、3p21.31、10p11.22p11.21、14q24.2 和 21q22.13 位点上的缺失。上述基因组失衡很少在公共数据库或文献中报道。通过确认与已知致病区域不完全重叠的致病 CNV 区域以及表型, 扩大基因组失衡的概况是有价值的。本研究为这 5 种很少报道的 CNV 提供了进一步的致病性证据, 在没有遗传信息的情况下, 其致病性仍然不确定。

综上所述, 与其他研究相比, 本研究结果显示, 在 DD/ID 儿童中, 通过 CGH 微阵列分析获得了较高的诊断率, 且超过一半的病例通过 FISH/q-PCR 检测和父母检测证实了结果。本研究证明了 CMA 检测对儿科人群的临床诊断效能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 ZABLOTSKY B, BLACK L I, MAENNER M J, et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United

- States: 2009–2017 [J]. *Pediatrics*, 2019, 144 (4): e20190811. DOI: 10.1542/peds.2019–0811.
- 2 WIDIGER T A, HINES A, CREGO C. Evidence-based assessment of personality disorder [J]. *Assessment*, 2024, 31 (1): 191–198. DOI: 10.1177/10731911231176461.
- 3 JIMENEZ-GOMEZ A, STANDRIDGE S M. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51 (2): 198–206. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.018.
- 4 HU T, ZHANG Z, WANG J, et al. Chromosomal aberrations in pediatric patients with developmental delay/intellectual disability: a single-center clinical investigation [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9352581. DOI: 10.1155/2019/9352581.
- 5 BELKADY B, ELKHATTABI L, ELKARHAT Z, et al. Chromosomal abnormalities in patients with intellectual disability: a 21-year retrospective study [J]. *Hum Hered*, 2018, 83 (5): 274–282. DOI: 10.1159/000499710.
- 6 RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. 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*, 2020, 22 (2): 245–257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.
- 7 CHAVES T F, BARETTO N, OLIVEIRA L F, et al. Copy number variations in a cohort of 420 individuals with neurodevelopmental disorders from the South of Brazil [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 17776. DOI: 10.1038/s41598-019-54347-z.
- 8 NAMBOT S, THEVENON J, KUENTZ P, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (6): 645–654. DOI: 10.1038/gim.2017.162.
- 9 MILLER D T, ADAM M P, 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. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
- 10 KEARNEY H M, THORLAND E C, BROWN K K, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [J]. *Genet Med*, 2011, 13 (7): 680–685. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a.
- 11 梁颖, 李楠, 袁嘉嵘, 等. 困难问卷在注意力缺陷多动障碍学龄儿童中应用的病例对照研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (6): 723–726. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.023.
- 12 戴明, 张诗馨, 王艳茹, 等. 韦氏儿童智力量表第四版中文版在儿童智力残疾评定中的应用研究 [J]. *中国医学创新*, 2023, 20 (29): 147–150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.29.035.
- 13 D'ARRIGO S, GAVAZZI F, ALFEI E, et al. The diagnostic yield of array comparative genomic hybridization is high regardless of severity of intellectual disability/developmental delay in children [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31 (6): 691–699. DOI: 10.1177/0883073815613562.
- 14 SHOUKIER M, KLEIN N, AUBER B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? [J]. *Clin Genet*, 2013, 83 (1): 53–65. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01850.x.
- 15 SHIMADA S, SHIMOJIMA K, OKAMOTO N, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications [J]. *Brain Dev*, 2015, 37 (5): 515–526. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.002.
- 16 ADAM M P, FELDMAN J, MIRZAA G M, et al. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview [M]. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 2008.
- 17 STOKMAN M, LILJEN M, KNOERS N, et al. Nephronophthisis-Related Ciliopathies [R]. *Gene Reviews*, 2016.
- 18 BERTINI V, De VITO G, COSTA R, et al. Isolated 6q terminal deletions: an emerging new syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140 (1): 74–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.31020.
- 19 LIN S, ZHOU Y, FANG Q, et al. Chromosome 10q26 deletion syndrome: two new cases and a review of the literature [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (6): 5134–5140. DOI: 10.3892/mmr.2016.5864.
- 20 BRIGGS T A, HARRIS J, INNES J, et al. The value of microarray-based comparative genomic hybridisation (aCGH) testing in the paediatric clinic [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100 (8): 728–731. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307680.
- 21 ROSELLO M, MARTINEZ F, MONFORT S, et al. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18 (5): 558–566. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.04.010.
- 22 BUIZER-VOSKAMP J E, BLAUW H M, BOKS M P, et al. Increased paternal age and the influence on burden of genomic copy number variation in the general population [J]. *Hum Genet*, 2013, 132 (4): 443–450. DOI: 10.1007/s00439-012-1261-4.
- 23 NOWAKOWSKA B A, de LEEUW N, RUIVENKAMP C A, et al. Parental insertional balanced translocations are an important cause of apparently de novo CNVs in patients with developmental anomalies [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20 (2): 166–170. DOI: 10.1038/ejhg.2011.157.
- 24 SANDERS S R, DAWSON A J, VUST A, et al. Interstitial deletion of chromosome 2p16.2p21 [J]. *Clin Dysmorphol*, 2003, 12 (3): 183–185. DOI: 10.1097/01.mcd.0000065051.36236.e9.
- 25 BAR-SHIRA A, ROSNER G, ROSNER S, et al. Array-based comparative genome hybridization in clinical genetics [J]. *Pediatr Res*, 2006, 60 (3): 353–358. DOI: 10.1203/01.pdr.0000233012.00447.68.
- 26 VISSERS L E, de VRIES B B, VELTMAN J A. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis [J]. *J Med Genet*, 2010, 47 (5): 289–297. DOI: 10.1136/jmg.2009.072942.
- 27 BATTAGLIA A, DOCCINI V, BERNARDINI L, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17 (6): 589–599. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010.
- 28 PICKERING D L, EUDY J D, OLNEY A H, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of 1 176 consecutive clinical genetics investigations [J]. *Genet Med*, 2008, 10 (4): 262–266. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b64ad.
- 29 Di GREGORIO E, SAVIN E, BIAMINO E, et al. Large cryptic genomic rearrangements with apparently normal karyotypes detected by array-CGH [J]. *Mol Cytogenet*, 2014, 7 (1): 82. DOI: 10.1186/s13039-014-0082-7.
- 30 CHONG W W, LO I F, LAM S T, et al. Performance of chromosomal microarray for patients with intellectual disabilities/developmental delay, autism, and multiple congenital anomalies in a Chinese cohort [J]. *Mol Cytogenet*, 2014, 7: 34. DOI: 10.1186/1755-8166-7-34.
- 31 BOHM L A, ZHOU T C, MINGO T J, et al. Neuroradiographic findings in 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173 (8): 2158–2165. DOI: 10.1002/ajmg.a.38304.
- 32 ETO K, SAKAI N, SHIMADA S, et al. Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (12): 3049–3056. DOI: 10.1002/ajmg.a.36156.

(收稿日期: 2023-11-23)

(本文编辑: 邵文)