

• 临床研究 •

重庆地区 1 743 例智力低下/发育迟缓儿童细胞遗传学分析及意义探讨

李 程¹,程 茜^{2△},张 伟²
(1. 泸州医学院附属医院儿科,四川泸州 646000;2. 重庆医科大学附属儿童医院 400014)

摘 要:目的 了解重庆地区智力低下/发育迟缓儿童染色体异常的主要分布情况,为疾病的病因诊断、遗传咨询提供理论依据。**方法** 对 1 743 例儿童无菌外周血进行常规接种、培养、制片及 G 带分析。**结果** 1 743 例中检出基因异常共 742 例,异常检出率 42.57%,异常核型共 20 种,常染色体异常以 21-三体综合征为主,性染色体异常以 Klinefelter 综合征为主。按送检病因分类染色体检出异常相符情况为 21-三体综合征 80.69%,送检年龄集中在小于 1 岁组;脆性 X 综合征 2.08%,送检年龄主要是 3~5 岁儿童;猫叫综合征 57.12%(4/7);表型不易识别智力低下/发育迟缓 4.95%,送检儿童年龄大部分为 3~5 岁。**结论** 重庆地区智力低下/发育迟缓儿童最常见染色体异常为 Down's 综合征、Klinefelter 综合征、脆性 X 综合征。临床上应较全面获取智力低下/发育迟缓儿童的染色体信息,以利于疾病的早期干预和管理。

关键词:细胞遗传学;儿童;智力低下/发育迟缓
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.007 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)04-0330-03

Cytogenetic analysis and its significance of 1 743 mental retardation /developmental delay children in Chongqing
Li Cheng¹,Cheng Qian^{2△},Zhang Wei²
(1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China;
2. Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract:Objective To investigate the distribution of the abnormal karyotype in mental retardation /developmental delay (MR/DD) children of Chongqing to provide the information for diagnosis and genetic counseling. **Methods** The samples of the peripheral blood lymphocytes from 1743 children were prepared with routine cytogenetic methods, G-banding was employed for karyotype analysis. **Results** A total of 742 patients(42.57%) were identified to have abnormalities with 20 kinds of karyotypes. Down's syndrome was the most common in euchromosome malformation, and Klinefelter syndrome in sex chromosome malformation. 80.69% were found abnormalities in Down's syndrome group, which were coincided with clinical diagnosis and the most of 870 cases were infants; 2.08% were detected in Fragile X syndrome group and major subjects were preschool children; 57.12% in Cri-du-chat syndrome group; 4.95% in MR/DD with non-dysmorphic group, major of 626 cases were 3—5 years old, respectively. **Conclusion** The most abnormal karyotypes of MR/DD children are Down's, Klinefelter and Fragile X syndrome in Chongqing. It is suggested that more chromosomal information of MR/DD should be acquired, it benefits for early management and intervention of genetic diseases.

Key words:cytogenetics; child; mental retardation /developmental delay

智力低下(mental retardation, MR)/发育迟缓(developmental delay, DD)是常见的神经发育障碍性疾病,2000 年抽样调查证实中国儿童智力残疾现患率为 0.931%,相当于有智力残疾儿童 1 300 万人。MR/DD 儿童的病因诊断对于儿科医师为家长提供遗传、产前咨询、管理、康复建议以及家庭参与医疗活动有重要意义。文本回顾性分析重庆地区 1 743 例 MR/DD 儿童细胞遗传学检查结果,旨在了解染色体异常在重庆地区 MR/DD 儿童的分布情况及探讨核型分析在 MR/DD 儿童病因评估中的作用,为临床明确筛查、重点干预、遗传咨询及优生优育提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1982 年 1 月至 2006 年 12 月 25 年期间本院遗传染色体研究室接受主要来自儿童保健遗传门诊、住院部 MR/DD 儿童共 1 743 例,临床主要诊断为疑似先天愚型、脆性 X 综合征等遗传综合征及表型不易识别的 MR/DD,就诊年龄从出生 1 h 至 18 岁不等。

1.2 方法 抽取 1 743 例患者 2 mL 无菌抗凝外周血,常规染色体接种(若疑似脆性 X 综合征,培养基加入 5-氟脲嘧啶核

苷),培养,制片, G 分带, ZKPAOS 电脑图文系统计数分析 50 个中期细胞染色体分裂相,如有异常染色体加倍分析。根据国际人类染色体命名系(ISCN)1985 分析标准确定异常染色体核。

2 结 果

2.1 25 年来临床诊断 MR/DD 染色体送检及检出异常情况 1982 年 1 月至 2006 年 12 月,临床诊断 MR/DD 送检 1 743 例,染色体检出异常共 742 例,异常检出率 42.57%,见表 1。

表 1 1982~2006 年 MR/DD 送检及检出情况		
年份	送检例数(n)	异常检出率[n(%)]
1982~1986	217	40(18.43)
1987~1991	255	100(39.22)
1992~1996	182	91(50.00)
1997~2001	194	117(60.31)
2002~2006	895	394(44.02)
总计	1 743	742(42.57)

2.2 异常核型分布 742 例中异常核型共 20 种,部分具体核型见表 2、3。

△ 通讯作者, E-mail: chqq5@126.com。

表 2 异常核型类型

类型	例数(n)
常染色体异常	
21-三体	717
标准型	658
嵌合型	31
异位型	26
平衡易位	1
21 号环状染色体	1
5p-	4
其他	5
性染色异常	
Klinefelter 综合征	7
脆性 X 综合征	5
大 Y 染色体	3
47,XXX	1

表 3 21-三体综合征检出的分布情况

年份	检出例数(n)	所占比例(%)
1982~1986	38	5.30
1987~1996	171	23.85
1997~2006	508	70.85

2.3 送检病例临床诊断与检出异常的符合情况 送检病例主要临床诊断为疑似为 MR/DD 综合征,如先天愚型、脆性 X 综合征、猫叫综合征及表型不易识别的 MR/DD 两大类,按病因分类检出异常相符情况见表 4。

表 4 临床诊断与异常核型符合程度

病因	送检例数(n)	异常检出率[n(%)]
先天愚型	870	702(80.69)
脆性 X 综合征	240	5(2.08)
猫叫综合征	7	4(57.12)
表型不易识别 MR/DD	626	31(4.95)
总计	1 743	742(42.57)

2.4 按病因分类送检年龄分布 见表 5。

表 5 主要送检年龄分布(%)

年龄	先天愚型	脆性 X 综合征	表型不易识别 MR/DD
<1 岁	60.23	3.75	13.74
1~2 岁	20.26	25.00	25.88
3~5 岁	10.11	32.08	30.51
6~11 岁	3.56	20.83	22.04
>11 岁	0.46	3.33	1.92

3 讨 论

资料统计平均 1.00%的儿童罹患 MR/DD,每 1 000 个 10 岁儿童里有 12 个是 MR^[1]。美国疾病预防控制中心资料显示:自闭性和生长发育性残疾监测项目追踪结果表明孤独症谱系疾病和智力障碍儿童 2002 年排名第 5 位,2006 年升为第 4 位。引起 MR/DD 的原因有多种,如营养不良、感染、遗传、早产及过期产等围产期因素、物理化学因素、严重社会剥夺及社会环境因素等,但遗传因素约占智力障碍病因的 40.00%。迄今为止人类孟德尔遗传在线(the online mendelian inheritance in man,OMIM)记录了以智力障碍为特征的遗传病 1 045 种,而染色体异常大约导致 20.00%的 MR/DD^[2]。作者对 25 年来重庆地区 1 743 例临床诊断为 MR/DD 儿童的细胞遗传学

结果进行较详细的总结分析,以期得到导致重庆地区儿童 MR/DD 的主要病因,找出临床及检验手段存在的不足,为优生干预提供一定的指导和帮助。

3.1 传统细胞遗传学检测发现,重庆地区 MR/DD 儿童最常见染色体异常为 Down's 综合征、Klinefelter 综合征、脆性 X 综合征。本组 1 743 例 MR/DD 儿童,主要由于临床疑似为先天愚型、脆性 X 综合征等遗传综合征及表型不易识别的智力障碍为主要表现等原因送检,检出染色体异常 742 人,2002~2006 年近 5 年送检人数、检出异常人数均超过前 20 年总和。作者认为这可能与临床医师知识不断更新,对疾病的认识、意识提高有关。总异常检出率 42.57%,略高于国内同类报道。异常核型多达 20 种,以 21-三体综合征最多见,占检出异常人数的 94.61%(702/742),其次为 Klinefelter 综合征,脆性 X 综合征居第 3 位。

Down's 综合征是最常见的引起智力障碍的染色体病,是由于遗传倾向、高龄孕妇、病毒感染、母体接触放射线等多种复杂原因导致近端着丝粒染色体不分离,异常增多了 1 条 21 号染色体。本院 25 年检出 717 例,近 10 年检出人数 508 例,占 70.85%,可能与现代社会环境污染加重、外界辐射、食品添加剂、母亲产龄偏大等因素引起的染色体异常发生频率增加有关。其中男 446 例,女 271 例,男女比例约 1.646:1.000。标准型 658 例,占 91.77%;易位型 26 例,占 3.63%;嵌合型 31 例,占 4.32%。欧美报道新生儿发生率为 1.00%~1.20%,上海 5 市调查 132 138 名新生儿其发生率约为 0.58%,男女比例欧美为 1.25:1.00,国内为 1.65:1.00。717 例患儿有 3 例分别由母亲、父亲、外公平衡易位携带遗传而来,平衡易位携带者虽然无症状表现,但是后代发生染色体异常的风险高,因此做好产前筛查、家庭遗传咨询工作,对有效预防该类患儿出生有重要意义。

Klinefelter 综合征是临床上较多见智力障碍的染色体疾病,以男性无生育能力或第二性征不明显呈女性化以及身材高大为特征,含 X 数目越多,性征和智力发育障碍越重,伴有体格异常越多。本组检出 7 例,47,XXY 6 例,占 85.71%,49,XXXXY 1 例。据报道该病占染色体异常的 10.92%,新生儿中发病率 0.1%~2.6%,夏家辉^[3]报道为 0.5%。

此外本组发现猫叫综合征 4 例,特征表现为宫内发育迟缓,出生后生长障碍,小头圆脸、宽眼距等特殊面容,极度智力低下。

3.2 DNA 分析是检出脆性 X 综合征更重要手段 本院 25 年共检出脆性 X 综合征检出 5 例,异常检出率仅为 0.29%(5/1 743),临床疑似脆性 X 综合征 240 例患者中检出异常率为 2.08%。脆性 X 综合征是不同于其他典型 X 连锁的遗传性疾病,其发病率男性约 1:1 500,女性为 1:2 500,国外报道在男性 MR 群体中约占 10.00%~20.00%,以 MR、巨睾症、特殊面容、语言行为障碍为特征。有学者于 1969 年最先报道,Mulligan 1985 年将脆性位点准确定位于 Xq27.3^[4]。张静等^[5]报道的对 300 例 MR 患者脆性位点分析,25 例为脆性 X 综合征的异常检出率(8.34%)。本组仅对临床疑似脆性 X 综合征行 X 染色体脆性位点分析,可能是本组异常检出率低的原因之一;细胞遗传学分析是检测脆性 X 综合征的重要手段,但脆性位点通常只在部分细胞中出现,约 40.00%女性携带者和 20.00%男性患者不显示脆性位点,可能为本院 25 年来在 240 例临床疑似脆性 X 综合征中阳性检出例数少的更重要原因,因此,在传统检测分析方法基础上采用更加敏感和准确的检测方法成为现代医疗的迫切需要。

脆性 X 综合征智力低下基因已识别并命名为 FMR-1, 该基因在 5' 端有不稳定的 CGG 片段, 健康人可常有 200 bp 的胞苷磷酸鸟苷片段, 在无症状携带者中, 这种片段可达 500 bp (前突变), 有脆性 X 表现者可超过 600 bp (完全突变)。以往对本症患者家庭进行遗传咨询较困难, 细胞遗传学检查和临床症状不完全外显, 影响了识别该基因的所有携带者, 根据上述机制利用直接 DNA 分析可以发现几乎所有无症状的基因携带者。因此对于高度怀疑, 特别已知家族史, 应进行 DNA 分析, 而且一旦患儿确诊, 在一级亲属中筛查, 检出前突变及携带者, 并在妊娠时产前诊断, 有利于遗传咨询和优生优育。

3.3 染色体异常的亚显微水平检测是明确 MR 病因的必要补充 染色体异常是导致 MR/DD 的重要原因, 常规细胞遗传学分析可检测到的染色体异常占 MR/DD 病因的 4.00% ~ 28.00%。在本组中观察到临床诊断以智力障碍为主要表现的疑似某种遗传综合征中, 染色体核型检出异常的符合程度高达 80.69%, 说明在散发性智力障碍中细胞遗传学检测发现染色体畸变的作用仍然很大, 细胞遗传学技术是具有价值的诊断技术。作者也同样发现表型不易识别的以 MR/DD 为主要表现的送检组, 阳性检出率只有 4.95%, 且近 5 年总送检人数明显增加, 异常检出率反有降低 (44.02%。Knight 等^[7]报道, 目前仍有半数以上的 MR/DD 病因不明, 对 MR/DD 病因的认识不够, 阻碍了提供有效治疗和预防性管理措施, 是医疗实践的巨大挑战。过去 10 年, 越来越多的证据表明, 隐匿性染色体末端异常在智力障碍性疾病中占有重要地位。文献报道表型不易识别的 MR/DD 核型分析结果正常病因无法明确, 而用荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测染色体亚端粒区域可明确约 7.4% 中至重度 MR/DD 及 0.5% 轻度 MR/DD 的病因; 研究大量特发性 MR (idiopathic mental retardation IMR) 提示为染色体异常的非特异性特征病例, 运用 FISH 亚端粒探针杂交发现染色体重排 (如易位、缺失、复制等) 在 MR/DD 中很常见^[8]。综合研究结果提示, 微小染色体亚端粒重排是引起 MR/DD 的重要原因, 是引起中度至重度 MR/DD 的继 Down's 综合征的第二大病因, 一旦可识别的综合征被排除, 或核型分析正常, FISH 研究亚端粒重排是评估 MR/DD 患儿的重要方法^[9-10]。此外微阵列比较基因组杂交 (array-comparative genomic hybridization, array-CGH), 多重连接依赖探针扩增 (multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA) 等分子核型分析方法, 由于其检测 DNA 序列的异常拷贝数对于染色体极小片段的缺失和复制十分敏感, 被誉为评估 MR/DD 病因最好的“显像技术”。

有理由认为, 由于传统细胞遗传学检测技术显带粗糙、分辨率低, 极有可能使得部分亚显微水平的隐匿性染色体畸变未被检出, 导致本组临床中无法识别其特异特征的 MR/DD 组的低检出率, 以及近 5 年 MR/DD 患儿增加阳性检出率却反而降低。这也提示, 对诊断不清的 MR/DD, 应该利用更为敏感的、特异性高的细胞分子、分子遗传学技术检测染色体亚显微异常。临床医生依赖更好的检测手段可以提高诊断水平, 对深入探讨 MR/DD 的病因、发病机制、管理患者、提供遗传咨询、产前诊断筛查、早期干预及治疗具有积极意义^[13]。

3.4 重视始于婴儿期的发育监测和染色体筛查 值得注意的是本研究中表型可识别的以 MR/DD 的综合征患儿送检年龄主要在小于 1 岁组, 而表型不易识别或临床症状不完全外显智力障碍的综合征患儿进行遗传咨询的时间却较晚集中于学龄前期, 是因为往往运动、语言发育落后是小于 5 岁 DD 儿童的前

驱表现, 缺乏特异性的躯体异常, 导致家长、医生重视不够, 所以在临床中必须重视从婴儿期开始发育状况的监测和筛查, 更重要的是明确对于临床上不论有无躯体畸形的发育迟缓的儿童获得其染色体信息十分必要^[14], 这有利于早期找出病因、早期干预、降低病残率及给予家庭有效而准确的咨询^[15]。

参考文献:

- [1] 姜玉武 规范神经发育障碍性疾病的诊断开展神经遗传学的病因研究[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 561-564.
- [2] Frants SGM, Froyen G, Marynen P, et al. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms[J]. Clin Genet, 2002(62): 423-432.
- [3] 夏家辉. 染色体病[M]. 北京: 科学出版社, 1989, 88-93.
- [4] 李雪荣. 现代儿童精神医学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1994, 174-187.
- [5] 张静, 彭惠民, 唐吟宇, 等. 非特异型精神发育迟滞患者的染色体脆性位点研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(2): 36-43.
- [6] McElwee C, Betnard S. Genetic syndromes and mental retardation[J]. Curr Opin Pschiatry, 2002(15): 469-475.
- [7] Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation[J]. Lancet, 1999, 354(9191): 1659-1660.
- [8] Moeschler JB, Shevell M. Clinical Genetic Evaluation of the child with Mental Retardation or Developmental Delays[J]. Pediatrics, 2007, 6(117): 2304-2316.
- [9] Caliskan MO, Karauzum SB, Michi E, et al. Subtelomeric chromosomal rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation and dysmorphic features[J]. Genet Couns, 2005, 16(2): 129-138.
- [10] Bocian E, Helias-Rodziewicz Z, Suchenek K, et al. Subtelomeric rearrangements: results from FISH studies in 84 families with idiopathic mental retardation[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(4): 143-151.
- [11] De Vries BBA, Pfundt K, Leisink M, et al. Diagnostic genome profiling in mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2005(77): 606-616.
- [12] Engels H, Brackschmidt A, Hoischen A, et al. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation[J]. Neurology, 2007, 68(10): 743-750.
- [13] 李荣, 赵正言, Pai S. 精神发育迟滞荧光原位杂交染色体亚端粒的研究[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2004, 4(33): 349-352.
- [14] Joanne F, Stephen D, Cederbaum, et al. Diagnostic yield of chromosome analysis in patients with developmental delay or mental retardation who are otherwise nondysmorphic[J]. Am J Med Genet, 2006, 140A: 2320-2323.
- [15] 罗小平, 梁雁. 遗传性严重功能异常疾患的早期诊断和干预治疗的现状和趋势[J]. 中华儿科杂志, 2007, 6(45): 401-403.