

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.13.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200425.1625.002.html\(2020-04-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200425.1625.002.html(2020-04-26))

## 微阵列比较基因组杂交技术在精神运动发育迟缓中的临床应用\*

余秀梅,吴至凤<sup>△</sup>,张雨平,吕奎林,姚瑶,郑琳,李文藻,吴长利,王文娟,雷丽君  
(陆军军医大学新桥医院儿科,重庆 400037)

**[摘要]** **目的** 应用微阵列比较基因组杂交技术(Array CGH)对病因不明的精神运动发育迟缓(PR)患儿行拷贝数变化(CNVs)检测,以寻找遗传病因。**方法** 应用 Array CGH 对 22 例病因不明的 PR 患儿进行全基因组高分辨率扫描分析,确定与 PR 相关的罕见 CNVs。**结果** 共发现 19 例患儿罕见 CNVs 可能与 PR 相关,14 例缺失,5 例重复,其中 1 例患儿 CNVs 类型为杂合性缺失;PR 相关 CNVs 的患儿检出率为 72.73%;发现的 PR 相关基因有 LUZP2、GFER、TSC2、CHRNA7、SNTG2、SHH、1p36 微缺失综合征、16p11.2 缺失综合征、15q13.3 微缺失/微重复综合征、9p 染色体缺失综合征、1q43-q44 微缺失综合征、1q21.1 微缺失综合征、2q37 微缺失综合征等。**结论** 早期采用 Array CGH 对该类患儿及时、准确地进行诊断,可协助医生判断病情,同时为发病机制研究提供重要的分子线索。

**[关键词]** 精神运动发育迟缓;遗传性疾病,先天性;微阵列比较基因组杂交;DNA 拷贝数变化变异;早期诊断

[中图法分类号] R729

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)13-2148-05

## Clinical applications of array comparative genomic hybridization in diagnosis of psychomotor retardation \*

YU Xiumei, WU Zhifeng<sup>△</sup>, ZHANG Yuping, LYU Kuilin, YAO Yao,  
Zheng Lin, LI Wenzao, WU Changli, WANG Wenjuan, LEI Lijun  
(Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, the Army Medical University,  
Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To determinate related pathogenic copy number variations (CNVs) in children with unexplained psychomotor retardation (PR) via array comparative genomic hybridization (Array CGH), in order to clarify unknown genetic causes. **Methods** Genome-wide high-resolution scanning was performed on 22 children with idiopathic PR by using Array CGH to identify rare CNVs related to PR. **Results** Rare CNVs were found to be possibly correlated to PR in 19 cases subjected to the disease, deleted in 14 cases, duplicated in 5 cases, and heterozygously deleted in one case. The results suggested that the detection rate of PR-related CNVs in children was 72.73%. It was found that genes correlated to PR included LUZP2, GFER, TSC2, CHRNA7, SNTG2, SHH, 1p36 microdeletion syndrome, 16p 11.2 deletion syndrome, 15q13.3 micron deletion/microduplication syndrome, chromosome 9p deletion syndrome, 1q43-q44 microdeletion syndrome, 1q21.1 microdeletion syndrome and 2q37 microdeletion syndrome, and so on. **Conclusion** Early use of Array CGH to diagnose children with unexplained PR in a timely and accurate manner can assist in diagnosis of the condition of the disease, and provide important molecular clues for the study of pathogenic mechanisms.

**[Key words]** psychomotor retardation; genetic diseases, inborn; array comparative genomic hybridization; DNA copy number variations; early diagnosis

精神运动发育迟缓(psychomotor retardation, PR)又称运动发育迟缓,主要是指儿童运动或智力发育的落后,达不到正常发育的要求。PR的发病因素

十分复杂,多由围生期脑损伤引起,临床高危儿该病发生率约 20.3%<sup>[1]</sup>。这类患儿的出生往往给家庭带来沉重的精神压力和巨大的经济负担。研究报告推

\* 基金项目:陆军军医大学课题(2019XRW22、2019XLC3030)。  
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wuzhifengvip@126.com。

作者简介:余秀梅(1979—),主治医师,本科,主要从事发育儿科学研究。

荐微阵列比较基因组杂交技术(array comparative genomic hybridization, Array CGH)作为 PR、智力低下、先天多发畸形等患儿的首选检测方法,它有利于提高疾病的检出率,明确诊断<sup>[2]</sup>。因此,早期采取 Array CGH 检测方法对该类患儿及时、准确地进行诊断,可协助判断预后;同时,为发病机制研究提供重要的分子线索。

Array CGH 是目前最新的细胞遗传分析技术之一,又称分子核型分析,具有高分辨率、高通量和高准确度的优点,适用于亚显微基因拷贝数变化(copy number alterations, CNVs)的检测<sup>[3]</sup>。CNVs 在人类基因组中广泛存在,并且是导致疾病和人口多样性的人类遗传变异的重要来源。CNVs 的本质是人类基因组的部分区域缺失、重复、扩增和非整倍体等,导致微缺失或微重复综合征的基因组失衡,从而引起各种疾病或功能障碍<sup>[4]</sup>。CNVs 是许多遗传病的细胞遗传基础,根据特征性的 CNVs,可对遗传病进行准确诊断<sup>[5]</sup>。Array CGH 可以全面地分析数以百计的离散基因位点上 DNA 拷贝数的重复与缺失,该技术不仅能检测亚显微基因组失衡,同时能精确地确定 CNVs 的断裂点和大小。Array CGH 的快速发展促进其在临床上的应用推广,改变了临床疾病的诊断方式,已成为一个重要并逐步取代常规方法的诊断工具,为研究许多遗传病的发病机制提供了重要的分子基础。2018 年 1 月至 2019 年 1 月在本院就诊的 22 例 PR 患儿家庭申请 Array CGH 检测,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2018 年 1 月至 2019 年 1 月在本院就诊的 22 例 PR 患儿。PR 的诊断标准:18 岁以前,在发育阶段发生的智力水平低下,同时伴有智力水平低下而导致在正常社会环境中对日常生活的适应能力下降。根据不同的年龄段分别采用:6~16 岁韦氏儿童智力量表(Wechsler intelligence scale for children, WISC);4 岁至 6 岁半中国-韦氏幼儿智力量表(Chinese Wechsler young children scale of intelligence, C-WYCSI);0~3 岁 Gessell 婴幼儿发育检查量表;上述量表测定儿童的发育商或智商。采用婴儿-初中生社会适应性力量表对社会适应性能力进行评价;采用 Peabody 运动发育量表进行运动功能评估。纳入标准:(1)小于 18 岁;(2)完成上述评估检查,上述量表的分值低于平均值 2 个标准差;(3)家庭配合 Array CGH 检测。以上要求任意一项不能满足则不能纳入本次研究。排除标准:(1)针对疑似遗传代谢性疾病患儿进行尿液筛查以排除;(2)针对某些疑似综合征患儿,如脆性 X 染色体综合征或 Rett 综合征,采用 Southern Blotting 或 PCR、重连接依赖式探针扩增法(MLPA)进行排除检查。本研究获得本院伦理委员会批准,所

有患儿均为临床病例,患儿监护人填写书面知情同意书或口头同意参加全基因组 CNVs 检测。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 Array CGH 检测方法

临床标本采取患儿外周二胺四乙酸(EDTA)抗凝血, QIAGEN 试剂盒提取全基因组,其余操作步骤由合作单位金域检验实施。芯片类型: CytoScan HD;芯片结果采用 Feature Extraction 9.0 进行数据提取至 Affymetrix Chromosome Analysis Suite 软件[版本:2.0.0.195(r5758)]进行 CNVs 分析。

#### 1.2.2 PR 相关 CNVs 的结果判定

本检测采用通过美国食品和药品管理局/国家食品药品监督管理局(FDA/SFDA)认证的 Affymetrix 基因芯片扫描系统(芯片详细信息:[http://media.affymetrix.com/support/technical/datasheets/cytosca\\_n\\_hd\\_datasheet.pdf](http://media.affymetrix.com/support/technical/datasheets/cytosca_n_hd_datasheet.pdf); [http://media.affymetrix.com/support/technical/datasheets/cytoscan750k\\_datasheet.pdf](http://media.affymetrix.com/support/technical/datasheets/cytoscan750k_datasheet.pdf)),用于检测全基因组水平的 CNVs,长期连续绵延的纯合子及嵌合体(染色体平衡易位、低于本检测下限的基因组不平衡现象不能检测)。检测结果报告原则:缺失大于或等于  $50 \times 10^3$ ,重复大于或等于  $100 \times 10^3$ ;当染色体纯合片段大于 3 Mb 且含大于或等于 2% 常染色体基因组,或两条及以上染色体存在两个及以上大于 8 Mb 纯合片段时,则为染色体纯合子。单亲二倍体:(1)印迹染色体,染色体末端纯合片段大于 5 Mb 或染色体中间纯合片段大于 15 Mb;(2)非印迹染色体,染色体末端纯合片段大于 10 Mb 或染色体中间纯合片段大于 20 Mb。

#### 1.2.3 文献比对分析

在 PubMed 数据中,采用 psychomotor retardation/psychomotor impairment/motormental retardation/psychomotor slowing/CNVs 作为检索词进行检索,根据检索结果与本研究所发现的 CNVs 进行比较,明确是否在既往研究中有过报道。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般情况

共收集不明原因 PR 患儿 22 例,男 12 例(54.54%),女 10 例(45.45%);年龄 6 个月至 13 岁,平均(4.44±3.29)岁;12 例(54.54%)伴其他畸形和(或)神经系统异常,包括先天性心脏病、脑积水、癫痫等,见表 1。

### 2.2 Array CGH 结果及数据对比

对患儿基因组进行高分辨率 Array CGH 扫描分析。通过扫描并结合既往文献研究报告比对其发现 18 例(81.82%)患儿罕见 CNVs 可能与 PR 相关,上述 18 例中 16 例可确诊 CNVs 本身相关的疾病(病例 1、2、3、4、6、8、9、10、11、14、16、17、19、20、21、22),阳性率为 72.73%(16/22)。上述 16 例确诊患儿的

CNVs 11 例(68.75%)为缺失,3 例(18.75%)为重复;1 例为重复缺失(6.25%),1 例(6.25%)为单亲二倍体,见表 1。2 例(病例 7、12) Array CGH 结果阳性,考虑 CNVs 本身相关的疾病但暂无文献支持;3 例

(病例 5、15、18) Array CGH 结果阴性;1 例(病例 13) 存在 chr7q21.13-31.1 亚显微基因拷贝数的重复,但该变异不足以引起蛋白质相关的翻译异常,考虑为阴性结果。

表 1 PR 患儿一般情况及 Array CGH 检测结果

编号	性别	年龄(岁)	是否伴有其他疾病	CNVs*	染色体位置	基因组中的位置(hg19)	CNV 大小(Mb)	蛋白质相关 CNVs	文献依据
1	男	8.10	否	缺失	chr4q23	chr4:99512154-99523840	0.012	TSPAN5	有
					chr11p14.3	chr11:24744166-24757969	0.014	LUZP2	
2	女	6.30	否	重复	chr16p13.3	chr16:2011148-2124718	0.114	GFER;TSC2	有
3	男	5.20	有(症状性癫痫)	重复	chr20p13	chr20:2368527-2207150	0.161	TGM6	有
4	女	0.50	否	缺失	chr1p35.3-p36.11	chr1:27,476,565-29,579,157	2.103	1p36 微缺失综合征部分基因	有
5	男	1.17	有(小头畸形)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6	女	8.60	有(癫痫、糖尿病)	缺失	chr16p11.2	chr16:28,819,028-29,051,191	0.232	16p11.2 缺失综合征	有
					chr3p26.1-p24.3		14.494		
					chr3q13.33-q26.1		39.373		
					chrq27.2-q29		10.878		
					chrp16.3-p15.33	N/A	13.986	多个大片的杂合性缺失可能为致病原因	
7	女	1.17	否	杂合性缺失	chr6p21.2-p11.1		19.041		N/A
					chr6q11.1-q16.3		42.264		
					chr21q22.11-q22.3		13.604		
								CHRNA7	
8	男	2.20	否	重复	Chr15q13.3	chr15:32,011,475-32,444,044	0.433	15q13.3 微缺失/微重复综合征	有
9	女	1.33	有(脑积水)	缺失	Chr9p22.3-pter	chr9:203,861-14,270,651	14.067	9p 染色体缺失综合征	有
10	女	1.75	有(癫痫、小头畸形)	缺失	chr1q43-qter	chr1:243,653,445-249,206,548	5.600	chr1q43-q44、chr1q21.1 微缺失综合征	有
					chr1q21.1-q21.2	chr1:146,105,170-147,830,830	1.700		
11	男	2.50	有(脑发育不良)	缺失	chr18q21.2	chr18:52,982,062-53,329,245	0.347	Pitt-Hopkins 综合征	有
12	男	3.00	否	缺失	chr14q23.2	chr14:64,475,317-64,536,344	0.061	SYNE2	N/A
					chrXp21.1	chrX:31,844,447-31,880,955	0.037	DMD	
13	男	5.10	否	重复	chr7q21.13-31.1	chr7:88,264,345-112,848,629	24.000	N/A	有
14	男	5.00	有(癫痫、脑发育不良)	缺失	chr17q21.31	chr17:44,188,378-44,254,379	0.066	KANSL1 17q21.31 微缺失综合征	有
15	男	13.00	有(癫痫、局灶性癫痫)	纯合子	N/A	多条染色体发生大片段纯合子	78.200	N/A	N/A
16	男	6.00	否	缺失	chr1p36.33p36.32	chr1p36.33p36.32 (849,466-2,579,267)	1.700	1p36 缺失综合征	有
17	女	1.02	有(先天性心脏病)	缺失	chr2q37	chr2q37.3 (236,925,786-242,783,384)	5.900	2q37 微缺失综合征	有
18	女	7.00	有(先天性心脏病)	纯合子	N/A	多条染色体发生大片段纯合子	147.000	N/A	N/A
19	男	8.10	否	重复	chr2p25.3	chr2p25.3 (1,097,735-1,231,315)	0.134	SNTG2	有
					缺失	chr2p25.3	chr2p25.3 (1,231,578-1,278,118)		
20	女	7.00	有(癫痫)	缺失	chr5q14.3	chr5q14.3 (88,196,115-90,485,685)	2.300	5q14.3 缺失综合征	有
21	男	1.58	否	缺失	chr7q34.7q36.3	chr7q34q36.3 (141,687,233-159,119,707)	17.400	SHH	有
22	女	2.10	有(癫痫、肌张力异常)	单亲二倍体	chrXp22.chr33q28	chrXp22.33q28 (169,804-155,233,846)	155.000	UPDX	有

hg19:基因组中的位置数据来自 UCSC 数据库(<http://genome.ucsc.edu/>);N/A:数据缺失/不合适。

### 3 讨 论

异常 CNVs 是许多人类疾病的一种重要分子机制,如癌症、遗传性疾病、神经精神疾病、心血管疾病等。国外的大量研究证实,CNVs 存在于 10%~20% 患有不明原因 PR 的患者中,并且这种基因组失衡被认为是 PR,甚至神经和精神障碍的原因之一<sup>[6-7]</sup>。CNVs 检测方法有传统的 G 显带核型分析、荧光原位杂交(FISH)、荧光定量(FQ)-PCR 和多重连接探针扩增(MLPA)等技术。G 显带核型分析分辨率低,很难确定衍生染色体片段的来源、大小和断裂点;FISH、FQ-PCR 和 MLPA 检测效率低,一次检测仅能分析少数位点,且需要预先知道待测 CNVs 的位置和类型。作为一种新型的分子细胞遗传学分析方法,Array CGH 可用于仅在一个杂交实验中获得整个基因组的 CNVs,在染色体微结构改变和标记染色体来源的确定方面具有明显的诊断优势。高分辨率 aCGH 芯片能够快速准确地诊断基因组中的微小缺失或重复,以研究复杂疾病的发病机制,未来在临床会有更广泛的应用。

本研究检查发现数个与 PR 相关的罕见 CNVs,其中明确报道的有:(1) TSPAN5 所编码的蛋白在细胞发育、激活和增长起到调节作用,可能与生长发育迟缓相关<sup>[8]</sup>。(2) LUZP2 所编码的蛋白质在一些 WAGR 综合征患者中缺乏,WAGR 综合征即肾母细胞瘤-无虹膜症-泌尿生殖系统异常-智力发育迟缓综合征<sup>[9]</sup>。(3) 1p36 微缺失综合征,是目前最常见的染色体缺失症候群之一,临床表现包括智力低下、发育迟缓、肌张力低下、癫痫、小头畸形、特殊面容、先天性心脏病、听力异常等<sup>[10]</sup>。(4) GFER 和 TSC2 的改变可引起 MPMCHD,该疾病主要由 GFER 基因突变引起,以先天性白内障、肌张力减退、感觉神经性耳聋、发育迟缓为主要临床表现<sup>[11]</sup>,TSC2 基因突变可引起 2 型结节性硬化症,其主要临床表现有智力低下、学习困难、癫痫、多动症及自闭症等<sup>[12]</sup>。(5) 16p11.2 缺失综合征,具有语言、运动发育迟缓,智力障碍,孤独症谱系相关症状,癫痫发作,特殊面容等临床表现<sup>[13]</sup>。(6) 15q13.3 微缺失/微重复综合征,涉及关键基因 CHRNA7,该综合征为常染色体显性遗传,发病率为 1/40 000,但在智力低下、癫痫、精神分裂症、孤独症患者中较为常见。主要临床表现:约 1/2 患者表现出轻度到中度的学习困难及智力低下,语言发育迟缓;约 1/3 患者表现出癫痫症状<sup>[14]</sup>。(7) 9p 染色体缺失综合征,该区域包含 48 个基因,缺失会影响基因的正常功能表达,引起智力低下、身材矮小、肌张力减退、癫痫、特殊面容等症状<sup>[15]</sup>。(8) chr1q43-q44 微缺失综合征,临床表现为轻到中度智力低下、发育迟缓、特殊面容、肌张力减退、小头畸形、胼胝体发育不全和癫痫<sup>[16]</sup>。(9) 1q21.1 微缺失综合征,临床表现为轻到中度智力

低下、小头畸形、心脏畸形、白内障和发育迟缓等<sup>[17]</sup>。(10) Pitt-Hopkins 综合征,为常染色体显性遗传,临床表现为智力低下、生长发育迟缓、语言发育迟缓、学习困难及癫痫,伴有焦虑和行为问题<sup>[18]</sup>。(11) 17q21.31 微缺失综合征,主要临床表现为发育迟缓、轻度到中度的智力低下、癫痫、特殊面容等<sup>[19]</sup>。(12) 2q37 缺失综合征,累及全身各个系统,主要表现为婴儿期肌张力减退,但通常会随着年龄有所改善,轻到中度的智力低下,发育迟缓,25% 患儿会有孤独症临床表现,特殊面容,行为异常如睡眠障碍等<sup>[20]</sup>。(13) SNTG2: 临床可能致病性拷贝数改变,研究报道该基因功能障碍可能会导致自闭症谱系及神经发育相关疾病,主要的临床表现为智力低下、生长发育迟缓、语言发育迟缓、畸形、特殊面容和多动等行为异常<sup>[21]</sup>。(14) 5q14.3 缺失综合征,临床表现为智力低下、全面发育迟缓、身材矮小、肌张力低下、癫痫、语言发育迟缓、自闭症、小/斜头畸形、特殊面容及脑部结构异常等<sup>[22]</sup>。(15) 7q34-7q36.3 区域缺失与前脑无裂畸形 3 型相关,其临床表现为发育迟缓、智力低下、脑部结构异常、胼胝体发育不良、小头畸形、特殊面容、唇腭裂、异形耳、先天性心脏缺陷(房室间隔缺损)及泌尿生殖系统异常等,该病发生率为 1/16 000,其中 1/250 会自然流产<sup>[23]</sup>。(16) UPDX 与智力低下、发育迟缓、身材矮小、肌张力低下、Duchenne 肌营养不良及其他隐性遗传病相关<sup>[24]</sup>。

以上结果一定程度上丰富了 PR 的病因研究,也表明该芯片可用于不明原因 PR 的病因诊断。本研究的病因分析可协助临床医师判断患儿的发育潜能及兄弟姐妹发病的可能性,以及针对特定病例的针对性治疗和干预。然而,由于遗传外显率和表现度等复杂原因,临床疾病表现程度差异会很大,不宜被发现,从而错过关键的治疗时间,影响康复治疗效果。目前,Array-CGH 已成为检测不明原因 PR 的一线方法<sup>[25-26]</sup>,甚至有人提出可将 Array CGH 取代常规染色体检查,作为 PR 患儿的首要检查项目,以减少患儿就诊费用和时间<sup>[27]</sup>。

在本研究中,Array CGH 用于研究本院 22 例病因不明 PR 患儿的相关 CNVs,结果显示纳入的 16 例(72.73%) 患儿携带可能与 PR 相关的致病 CNVs。本研究临床样本采集时间短,样本量不足,临床推广力度不大,因家庭经济因素可能限制了这一检测技术的使用,期望扩大临床样本量再次进行分析。本研究发现 Array CGH 可以为病因不明的 PR 患儿提供准确的遗传病因诊断,同时研究所报道的一系列罕见 CNVs 可为 PR 深入的病理机制研究提供重要线索。

### 参考文献

[1] XIANG B, ZHU H, SHEN Y, et al. Genome-

- wide oligonucleotide array comparative genomic hybridization for etiological diagnosis of mental retardation; a multicenter experience of 1499 clinical cases[J]. *J Mol Diagn*, 2010, 12(2):204-212.
- [2] 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.
- [3] SHINAWI M, CHEUNG S W. The array CGH and its clinical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(17/18):760-770.
- [4] GIRIRAJAN S, CAMPBELL C D, EICHLER E E. Human copy number variation and complex genetic disease[J]. *Annu Rev Genet*, 2011, 45:203-226.
- [5] COSTANTINI A, SKARP S, KÄMPE A, et al. Rare copy number variants in array-based comparative genomic hybridization in early-onset skeletal fragility[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:380.
- [6] MULRYAN N M, TYRRELL J F, COSGROVE M, et al. The test for severe impairment[M]// *Neuropsychological assessments of dementia in down syndrome and intellectual disabilities*. London: Springer-Verlag, 2018:129-142.
- [7] VISSERS L E L M, 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.
- [8] TODD S C, DOCTOR V S, LEVY S. Sequences and expression of six new members of the tetraspanin/TM4SF family[J]. *BBA-Gene Struct Expr*, 1998, 1399(1):101-104.
- [9] WU M, MICHAUD E J, JOHNSON D K. Cloning, functional study and comparative mapping of *Luzp2* to mouse Chromosome 7 and human Chromosome 11p13 - 11p14[J]. *Mamm Genome*, 2003, 14(5):323-334.
- [10] GAJECKA M, MACKAY K L, SHAFFER L G. Monosomy 1p36 deletion syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 145C(4):346-356.
- [11] FONZO A D, RONCHI D, LODI T, et al. The mitochondrial disulfide relay system protein GFER is mutated in autosomal-recessive myopathy with cataract and combined respiratory-chain deficiency[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(5):594-604.
- [12] CARSILLO T, ASTRINIDIS A, HENSKE E P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene *TSC2* are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(11):6085-6090.
- [13] SHINAWI M, LIU P, KANG S H L, et al. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(5):332-341.
- [14] WINCHESTER L, RAGOSSIS J. Algorithm implementation for CNV discovery using affymetrix and illumina SNP array data[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 838:291-310.
- [15] GRIGGS B L, LADD S, SAUL R A, et al. Dedicator of cytokinesis 8 is disrupted in two patients with mental retardation and developmental disabilities[J]. *Genomics*, 2008, 91(2):195-202.
- [16] SELMER K K, BRYNE E, RØDNINGEN O K, et al. A de novo 163 kb interstitial 1q44 microdeletion in a boy with thin corpus callosum, psychomotor delay and seizures[J]. *Eur J Med Genet*, 2012, 55(12):715-718.
- [17] BRUNETTI-PIERRI N, BERG J S, SCAGLIA F, et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(12):1466-1471.
- [18] SWEATT J D. Pitt-hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(5):e21.
- [19] ZOLLINO M, ORTESCHI D, MURDOLO M, et al. Mutations in *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):636-638.
- [20] LEROY C, LANDAIS E, BRIAULT S, et al. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(6):602-612. (下转第 2157 页)

- District, Mashonaland East Province[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1):109-118.
- [5] 蔡惠芬, 刘小艳, 王江, 等. 人工流产术女性 PAC 后长效可逆避孕措施落实情况及影响因素分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(24):3378-3380.
- [6] 潘彩君, 王建梅, 邱小楠, 等. 人工流产女性非意愿妊娠现状调查分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(3):68-71.
- [7] 周玉红, 黄小凤, 李洁明, 等. 妇科门诊人工流产患者避孕知识、态度与行为调查[J]. 中国健康教育, 2014, 30(5):466-468.
- [8] MUNAKAMPE M N, ZULU J M, MICHELO C. Contraception and abortion knowledge, attitudes and practices among adolescents from low and middle-income countries: a systematic review[J]. BMC Health Serv Res, 2018, 18(1): 909-222.
- [9] 张江琴, 杜玉开. 313 例人流妇女避孕知识宣教后 1 年内再次意外妊娠的原因分析[J]. 医药前沿, 2016, 6(8):67-68.
- [10] 顾向应. 人工流产术中并发症的临床诊治及避孕管理[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(11): 724-730.
- [11] 冯巍, 史惠蓉, 贾艳艳, 等. 流产后关爱服务对高效避孕方法使用的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(5):355-358.
- [12] 季银娟, 袁智英. PAC 服务模式的临床应用价值[J]. 当代医学, 2017, 23(35):131-133.
- [13] EVENS E, OTIENO-MASABA R, EICHEL-AY M, et al. Post-abortion care services for youth and adult clients in kenya: a comparison of services, client satisfaction and provider attitudes[J]. J Biosoc Sci, 2013, 46(1):1-15.
- [14] ADINMA J I B, ADINMA E D, EZEAMA C O, et al. O013 family planning services by health professionals offering pac in south eastern nigeria[J]. Int J Gynecol Obstet, 2012, 119 (Suppl 3), S265.
- [15] BELL S O, ZIMMERMAN L, CHOI Y, et al. Legal but limited? Abortion service availability and readiness assessment in Nepal[J]. Health Policy Plan, 2017, 33(1):99-106.

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-02-02)

(上接第 2152 页)

- [21] ROSENFELD J A, BALLIF B C, TORCHIA B S, et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders[J]. Genet Med, 2010, 12(11):694-702.
- [22] ENGELS H, BROCKSCHMIDT A, HOISCH-EN A, et al. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation [J]. Neurology, 2007, 68 (10):743-750.
- [23] JACKSON C C, LEFÈVRE-UTILE A, GUIMIER A, et al. Kaposi sarcoma, oral malformations, mitral dysplasia, and scoliosis associated with 7q34-q36.3 heterozygous terminal deletion[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(7):1858-1865.
- [24] LAAN N M A, LOOTS G M P, JANSSEN C G C, et al. Foster care for children with mental retardation and challenging behaviour: a follow-up study[J]. Brit J Dev Disab, 2013, 47(92):3-13.
- [25] 何玺玉, 陈晓春, 李然, 等. 微阵列比较基因组杂交技术对不明原因智力低下/生长发育迟缓患儿的分子诊断[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17 (5):459-463.
- [26] 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.
- [27] BYEON J H, SHIN E, KIM G, et al. Application of array-based comparative genomic hybridization to pediatric neurologic diseases[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1):30-36.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-02-02)