

网络出版时间: 2019-5-30 10:51 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190527.1649.024.html>

## 染色体微阵列分析技术在 210 例发育迟缓/ 智力低下患儿中的应用

李红, 童光磊, 张敏, 鲍劲松, 李司南, 周陶成, 易昕, 蔡云飞, 董文旭, 陈露露, 康倩倩, 陈婧

**摘要** 目的 探讨染色体微阵列分析技术(CMA)在检查核型分析未见异常的发育迟缓/智力低下(DD/ID)患儿方面的应用价值。方法 选取 210 例 DD/ID 伴或不伴其他异常患儿,分为 2 组:单纯性 DD/ID 组( $n=90$ ),复杂性 DD/ID 组( $n=120$ 例,合并癫痫 23 例、头颅磁共振异常 36 例、心血管系统 19 例、多发结构畸形 42 例)。提取其外周血 DNA,采用 CGXv1.18-plex 基因芯片进行全基因组拷贝数变异(CNVs)检测,查询国际病理性 CNV 数据库(ClinVar、DECIPHER、OMIM 等)、DGV 数据库,检索 PubMed 数据库相关文献,对

CNVs 致病性进行分析。结果 在 210 例 DD/ID 患儿中检出 83 例染色体拷贝数异常,检出率为 39.5%。其中,检出已知致病的常见微缺失/微重复综合征 66 例;罕见综合征 1 例(Kleefstra 综合征)。可疑致病变异的微缺失/微重复 9 例,可能良性变异 1 例,临床意义不明 6 例。结论 CMA 可以明显提高 DD/ID 患儿遗传学病因的诊断率,对于患儿的治疗及其父母的再生育具有重要的指导意义。因此可以作为 DD/ID 患儿的一线诊断方法。

**关键词** 智力低下;发育迟缓;染色体微阵列分析;拷贝数变异;儿童

中图分类号 R 725.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)06-0976-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.06.030

2019-03-19 接收

基金项目:安徽省卫生计生委科研计划项目(编号:2017ek006);安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(编号:1804h08020254)

作者单位:安徽省儿童医院神经康复科,合肥 230051

作者简介:李红,女,硕士,副主任医师;

童光磊,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: Tong704@sina.com

发育迟缓/智力低下(developmental delay/intellectual disability, DD/ID)是一组在 18 周岁前发病,以认知功能障碍和社会适应能力缺陷为特征的疾

## Expression of NFE2L3 in rectal cancer and its prognostic significance

Sai Kai<sup>1,2</sup>, Yu Changjun<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Dept of General Surgery, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230002)

**Abstract** **Objective** To explore the expression of NFE2L3 and its prognostic significance in patients with rectal cancer(RC). **Methods** Using the data of the cancer database gene expression profiling interactive analysis(GEPIA) and Oncomine, the expression levels and prognosis of genes NFE2L3 were used for bioinformatics prediction. 66 cases of RC patients tissue samples and paired normal tissues were collected retrospectively to examine the NFE2L3 protein expression level by immunohistochemical staining. The relationship between NFE2L3 expression level and prognosis of rectal cancer patients was analyzed by Kaplan-Meier univariate and Cox multivariate factors. **Results** Both GEPIA and Oncomine databases predicted that NFE2L3 mRNA levels in rectal cancer tissues were significantly higher than those in normal tissues ( $P<0.05$ ). GEPIA data showed that patients with high NFE2L3 mRNA levels had significantly better prognosis than patients with low expression ( $P=0.041$ ). Subsequent immunohistochemical results confirmed the above prediction results. NFE2L3 protein levels in RC were highly expressed ( $P<0.001$ ) compared with those in normal tissues, and the prognosis was better than that of patients with low expression of NFE2L3 ( $P=0.009$ ). Multivariate and univariate survival analyses revealed that NFE2L3 high expression could be used as an independent predictor of good prognosis in RC patients. **Conclusion** NFE2L3 gene is highly expressed in rectal cancer, and highly expressed NFE2L3 can be used as an independent predictor of good prognosis in rectal cancer patients. NFE2L3 gene is expected to be a new target for the treatment of patients with rectal cancer in the future.

**Key words** rectal cancer; NFE2L3; prognosis; bioinformatics

病。一般人群中的发病率较高,为 1% ~ 3%<sup>[1]</sup>。DD/ID 的病因较为复杂,主要包括非遗传因素和遗传因素<sup>[2]</sup>。近年来,国际临床遗传学会(international collaboration for clinical genomics, ICCG)、国际标准细胞基因组微阵列(international standard for cytogenomic array, ISCA)学会以及美国医学遗传学与基因组学学会(American college of medical genetics and genomics, ACMG)等将染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)作为 DD/ID 患儿的一线临床诊断方法<sup>[3-4]</sup>,染色体微阵列分析是近几年迅速发展起来的一项分子检测技术,能覆盖全基因组 DNA,具有高通量、高分辨率、检测速度快的特点。该研究对 210 例 DD/ID 患儿进行了 CMA 检测,以探讨其在诊断、治疗、预后、评估 DD/ID 患儿方面的价值。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2016 年 1 月 1 日~2018 年 8 月 30 日在安徽省儿童医院神经康复科就诊,被确诊为 DD/ID 的 210 例患儿临床资料,年龄在 2 月~10 岁。入选标准:①采用以下测评量表测评:0~4 岁使用盖塞尔发育量表中文修订版(Gessell development scale);4~6 岁使用学前和学龄初期中国韦氏儿童智力量表(Chinese Wechsler preschool and primary scale intelligence, WPPSI);>6 岁使用中国韦氏儿童智力量表(Chinese Wechsler intelligence scale for children, C-WISC);婴儿初中学生社会生活能力量表;智力商数(intelligence quotient, IQ)/发育商数(developmental quotient, DQ) < 70 分,同时伴社会适应性能力缺陷者诊断为智力低下。患儿伴或者不伴生长迟缓等其他表现;②排除颅内出血、中枢神经系统感染、宫内窘迫等影响中枢神经系统发育的相关病史;③排除脆性 X 综合征、苯丙酮尿症、三体综合症等已知遗传因素导致的智力低下。根据是否合并其他异常将 DD/ID 患儿分成 2 组,分别为单纯性 DD/ID 组和合并其他异常组 120 例(合并癫痫、合并头颅磁共振异常、合并心血管系统、合并多发结构畸形)。所有家长接受检测前遗传咨询及签署知情同意书,该研究获该中心医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及处理** 采集患儿静脉血 2 ml, EDTA 抗凝管 2~8℃保存运输,用于 CMV 检测。

**1.2.2 基因组 DNA 提取** DNA 提取试剂盒与提

取仪(Lab-Aid820 核酸提取仪)购自厦门致善生物科技有限公司;SNParay 芯片及扫描仪购自美国 Illumina 公司。

**1.2.3 染色体微阵列检测** 严格按照操作说明,应用珀金埃尔默医学检验所用含有 60 K 寡核苷酸探针的 CGX v1.1 芯片进行染色体片段重复/缺失检测,应用 IlluminaScan 进行芯片扫描、GenomeStudio 软件进行数据处理。从软件分析的结果中,选择 > 100 kb 的重复或缺失片段进行下一步分析;对照原始图像检测假阳性和假阴性结果;除外在健康人群拷贝数变异(copy number variations, CNVs)多态性的片段;除外片段区域内不包含基因的 CNVs。查阅 4 种常用国际病理性 CNV 数据库: ClinVar(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、Decipher(<https://decipher.sanger.ac.uk/>)、OMIM([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim))和健康人群 DGV 数据库(database of genomic variants, <https://projects.tcag.ca/variation/>),并检查 PubMed 数据库相关文献对检出的 CNVs 致病性进行分析。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 16.0 软件进行分析,两组率或多组率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CMA 结果** CMA 分析显示 210 例 DD/ID 患儿的基因组都存在 CNVs,每例患者基因组含 1~10 个 CNVs,片段大小 50 kb~50 Mb 不等, CMA 在 83 例患儿中检测到染色体拷贝数异常,检出率为 39.5% (83/210)。其中,检出已知致病的常见微缺失/微重复综合征 66 例(79.5% 66/83),见表 1;罕见综合征 1 例(1.2% 1/83, Kleefstra 综合征),见图 1。可疑致病变异的微缺失/微重复 9 例(10.8% 9/83),可能良性变异 1 例(1.2% 1/83),临床意义不明 6 例(7.2% 6/83)。

**2.2 分组及致病性 CNVs 的检出率** 临床患儿的表型并不单一,根据伴或不伴其他异常 DD/ID 患儿分为 2 组,单纯性 DD/ID 组 90 例,复杂性 DD/ID 组 120 例(合并癫痫 23 例,头颅磁共振异常 36 例,心血管系统 19 例,多发结构畸形 42 例)。并对两组检出率进行统计分析(表 2)。

## 3 讨论

CMA 能够分析全基因组范围的微缺失或微重复(<5 Mb)、杂合性缺失及单亲二倍体等,目前已

成为不明原因发育迟缓、智力障碍、多发先天性畸形等多种疾病的首选检测技术<sup>[5]</sup>。目前越来越多的研究将CMA作为DD/ID患者的一线检测技术应用

于临床诊断中,但所用的平台不尽相同,致病性

CNVs检出率也存在差异性。Coutton et al<sup>[6]</sup>应用Human Genome CGH Microarray Kit 180K技术平台对66例DD患者进行检测,结果发现致病性CNVs的检出率为21%。王荣跃等<sup>[7]</sup>应用CytoScan750K

表1 检测出的临床致病性微缺失/微重复综合征在染色体的分布

| 染色体区域          | 关键的综合征                             | n  | 缺失或重复片段大小                             | 可能缺失的致病性基因                       |
|----------------|------------------------------------|----|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1q25.2q31.3    | 1q25-q31 微缺失综合征                    | 1  | 缺失: 17.25Mb                           | LHX4 等至少 88 个基因                  |
| 1p36.13p36.11  | 1p36 微重复综合征                        | 1  | 重复: 8.00Mb                            | WNT4 在内的 113 个基因                 |
| 1q32.2q44      | 1q32 微重复综合征                        | 1  | 重复: 39.2Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| 1p32.3-p31.3   | 1p32-p31 缺失综合征                     | 1  | 缺失: 8.78Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| 2q31.1q32.1    | 2q31 微缺失综合征                        | 1  | 缺失: 8.32Mb                            | EUROD1 等 8 个 OMIM 基因             |
| 2p25.3p21      | 2p25-p21 微缺失综合征                    | 1  | 重复: 43.18Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 2q13q21.1      | 2q13-q21 微重复综合征                    | 1  | 重复: 21.3Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| 2q22.3         | Mowat-Wilson syndrome              | 1  | 缺失: 31kb                              | ZEB2                             |
| 2q22.3-q23.3   | 2q23.1 微缺失综合征                      | 1  | 缺失: 5.89 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 3q29           | 3q29 重复综合征                         | 1  | 重复: 1.6 Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| 4q31.22q35.2   | 4q31 微重复综合征                        | 1  | 重复: 43.59 Mb                          | ASB7 等至少 8 个 OMIM 基因             |
| 4p16.3p12      | 4p16 微重复综合征                        | 1  | 重复: 45.4 Mb                           | 358 个基因                          |
| 4q21.1q22.2    | 4q21-q22 微缺失综合征                    | 1  | 缺失: 15.26 Mb                          | LRP12 等基因                        |
| 5q35.2q35.3    | Sotos 综合征                          | 1  | 缺失: 1.81 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 5p15.33p13.3   | 5p15-p13 微缺失综合征                    | 1  | 缺失: 32.55 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 6q13q14.1      | 6p 缺失综合征                           | 1  | 缺失: 9.25 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 7q11.23        | Williams-Beuren 综合征                | 1  | 缺失: 1.39 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 7p22.3p15.3    | 7p22-p15 微重复综合征                    | 1  | 重复: 23.1 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 7q34q36.3      | 7q34-q36 微缺失综合征                    | 1  | 缺失: 14.13 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 8p23.3p23.1    | 8p23 微缺失综合征                        | 2  | 缺失: 8.12 Mb/缺失: 7.9Mb                 | 多个 OMIM 基因                       |
| 9q34.3         | Kleefstra 综合征                      | 1  | 缺失: 190 kb                            | EHMT1                            |
| 9p24.3p24.1    | Nicolaides-Baraitser 综合征           | 1  | 缺失: 6.40 Mb                           | SMARCA2,DMRT1 等至少 43 个基因         |
| 11p15.5p15.2   | 11p15 微重复综合征                       | 1  | 重复: 13.2 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 11q23.3q25     | 雅各布森综合征( Jacobsen syndrome)        | 1  | 缺失: 14.7 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 11q23.3q25     | 11q 远端三体                           | 1  | 重复: 18.19 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 12q21.2q24.21  | 12q21-q24 微缺失综合征                   | 1  | 重复: 39.28 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 13q33.3q34     | 13q33-q34 微缺失综合征                   | 1  | 缺失: 6.77 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 14q11.2q11.2   | 14q11 微重复综合征                       | 1  | 重复: 3.69 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 15q11.2q13.1   | Prader-Willi/Angelman 综合征          | 10 | 重复: 5.69 Mb/缺失: 2Mb ~ 10Mb 不等         | UBE3A 多个 OMIM 基因                 |
| 15q25.1-q26.3  | 15q25-q26 微缺失综合征                   | 1  | 缺失: 19.7 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 15q11.2q13.1   | 15q15 微重复综合征                       | 1  | 重复: 1.024 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 15q26.3        | 15q26qter 缺失综合征                    | 1  | 缺失: 3.8 Mb                            | IGF1R                            |
| 15q11.2        | 15q11.2(BP1-BP2) 缺失综合征             | 1  | 缺失: 262.3 kb                          | CYFIP1, NIPA1, NIPA2, TUBGCP5 基因 |
| 16p11.2        | 16p11.2 缺失综合征                      | 1  | 缺失: 531.08 kb                         | KCTD13 和 TBX6                    |
| 16p13.3p13.2   | 16p13.3 重复综合征                      | 1  | 重复: 8.12 Mb                           | CREBBP 等至少 239 个基因               |
| 16p12.3p11.2   | 16p12-p11 微重复综合征                   | 1  | 重复: 11.47 Mb                          | CNTNAP4 等 126 个基因                |
| 16p11.2        | 16p11.2 缺失综合征                      | 1  | 缺失: 531 kb                            | 含关键基因 KCTD13 和 TBX6              |
| 18q21.31q23    | 18q-综合征                            | 1  | 缺失: 23.25 Mb                          | 多个 OMIM 基因                       |
| 18p11.32p11.21 | 18p11 微缺失综合征                       | 1  | 缺失: 未知                                | HPE4, TGIF, HPE, GNAL 等多个关键基因    |
| 18q23          | 18p23 微缺失综合征                       | 1  | 缺失: 3.7 Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| 19p13.2        | Sotos 综合征 2                        | 1  | 缺失: 201.24 kb                         | NFIX 等 10 个 OMIM 基因              |
| 22q13.31q13.33 | 22q13.3 微缺失综合征                     | 5  | 缺失: 4.51Mb                            | NPHP1 等多个 OMIM 基因                |
| 22q11.21       | DiGeorge 综合征                       | 1  | 缺失: 2.50 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| 22q11.21       | 颞面综合征                              | 1  | 缺失: 2.37 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| Xq21.31q26.1   | Pelizaeus-Merzbacher disease( 佩梅病) | 3  | 重复: 315.10 kb/重复: 510.77kb/重复: 39.7Mb | PLP1 等至少 11 个基因                  |
| Xq28           | Xq28 微重复综合征                        | 1  | 重复: 106.92 kb                         | MECP2, MIR718, IRAK1 等至少 3 个基因   |
| Xp22.31p22.31  | Xp11.23-p11.22 重复综合征               | 1  | 重复: 4.3 Mb                            | 多个 OMIM 基因                       |
| Xp22.31p22.31  | Xp22 微重复综合征                        | 1  | 重复: 1.61 Mb                           | 多个 OMIM 基因                       |
| Xq28           | Xq28 微缺失综合征                        | 1  | 缺失: 960 Kb                            | 多个 OMIM 基因                       |

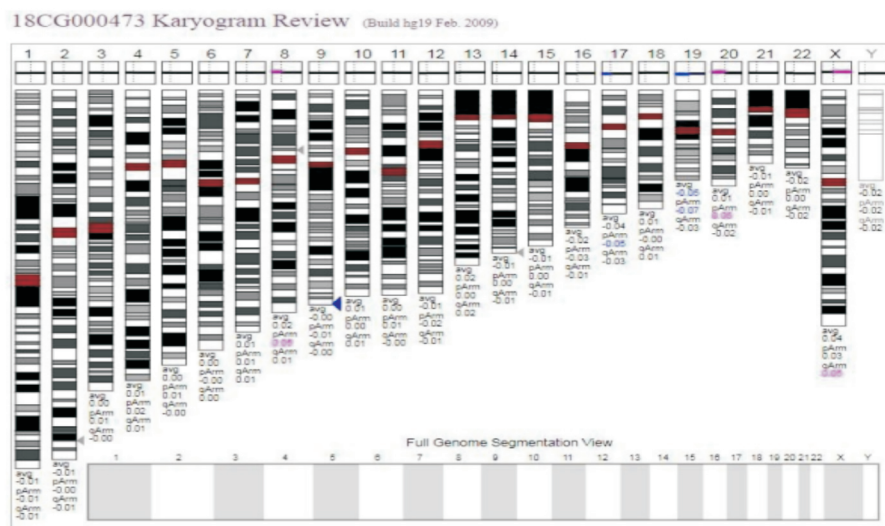


图1 1例罕见微缺失/重复综合征的CMA结果图

表2 210例患儿分组及致病性CNVs的检出率[n(%)]

| 分类        | n   | 致病性 CNVs | 不明确 CNVs | 良性 CNVs |
|-----------|-----|----------|----------|---------|
| 单纯性 DD/ID | 90  | 21(23.3) | 8(8.9)   | 1(1.1)  |
| 复杂性 DD/ID | 120 | 46(38.3) | 7(5.8)   | 0(0)    |
| 合并癫痫      | 23  | 7(30.4)  | 1(4.3)   | 0(0)    |
| 合并磁共振异常   | 36  | 8(22.2)  | 3(8.3)   | 0(0)    |
| 合并心血管系统   | 19  | 12(63.2) | 0(0)     | 0(0)    |
| 合并多发畸形    | 42  | 19(45.2) | 3(7.1)   | 0(0)    |
| 合计        | 210 | 67       | 15       | 1       |

对489例DD/ID患儿进行检测,结果显示致病性CNVs的检出率为25.8%。袁海明等<sup>[8]</sup>应用Cyto-ScanHD(195万CNV探针+75万SNP探针)芯片对2000例出生缺陷患儿进行检测,结果发现致病性CNVs的检出率为21.6%。本研究的210例DD/ID患儿结果显示,致病性CNVs的检出率为39.5%,检出率高于国内外文献报道,证明了CMA技术可以弥补传统核型分析技术和FISH技术的不足,提高微小致病性CNVs的检出率。

研究中67例致病性CNVs,66例(31.4%,66/210)为常见微缺失/微重复综合征,阳性例数大于3例的为Angelman/Prader-Willi综合征10例、22q13.3微缺失综合征5例、佩梅病3例(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)。Angelman/Prader-Willi综合征多见儿童,表现为快乐表情、发育迟缓、语言障碍、孤独内向、智力儿童低下、癫痫发作;其临床表现与染色体异常具有密切联系,染色体15q11-q13区段的UBE3A基因异常是该病发生的主要因素,不同的突变类型有不同程度的表现,缺失片段的大小与表型具有相关性<sup>[9-10]</sup>。研究中Angelman/Prader-Willi综合征中6例属于单纯组,4例属于复杂组,说

明并不是疾病复杂的发病率就高。PMD致病基因位于Xq22.2的PLP1基因,该基因缺陷可以导致髓鞘形成异常和(或)少突胶质细胞死亡,使得脑内广泛白质区域髓鞘缺乏或减少是累及中枢神经系统白质的进展性遗传性疾病,头颅MRI对本病诊断意义重大,可显示为髓鞘化异常,T2加权像和Flair像弥漫性高信号<sup>[11]</sup>,研究的3例PMD均属于合并磁共振异常组,建议临床医师对发育迟缓,头颅MRI白质异常患儿要排除此病,进行基因芯片检查。

检出Kleefstra综合征1例,Kleefstra综合征是比较罕见的基因组学疾病,由染色体区域9q34.3(85%的病例)中的微缺失或由编码的常染色质组蛋白甲基转移酶1的EHMT1基因突变引起的<sup>[12]</sup>。本例患儿为12个月女孩,主要表现生长发育迟缓,智力低下,先天性心肌病,特殊面容不明显。CMA在染色体9q34.3区段检出190 Kb缺失,数据库提示为Kleefstra综合征。该综合征患者在国内尚未见报道,不仅丰富了Kleefstra综合征基因型-表型谱,还为治疗和预后评估提供了遗传学依据。

本研究对单纯性DD/ID组与复杂性DD/ID组致病性CNVs检出率比较,差异无统计学意义。说明DD/ID的临床表型具有多样性,没有特异性。

CMA仍具有局限性:①无法检测染色体的平衡性改变;②无法检测单基因病,进一步高通量测序可弥补基因突变而导致的漏诊。CMA可检测出核型分析无法识别的微缺失/微重复综合征,还具有发现新的可疑致病性基因的能力,但新发致病基因的确定要结合父母的DNA分析,本研究中不足点是没有开展父母DNA的CMA检测工作。CMA为

DD/ID 疾病的诊断、咨询、治疗、预后评估以及疾病的再发风险评估提供了遗传学依据。

### 参考文献

- [1] 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 – 99.
- [2] Moeschler J B ,Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays[J]. *Pediatrics* 2014 ,134( 3) : e903 – e918.
- [3] 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 – 64.
- [4] 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 – 5.
- [5] Ceylan A C ,Citli S ,Erdem H B ,et al. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability , global developmental delay , and autism; and discovering new loci for these disorders[J]. *Mol Cytogenet* ,2018 ,11: 54.
- [6] Coutton C ,Dieterich K ,Satre V ,et al. Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study [J]. *Eur J Pediatr* 2015 ,174( 1) : 75 – 83.
- [7] 王荣跃 ,雷婷嫒 ,符 芳 ,等. 染色体微阵列分析技术在 489 例生长发育迟缓/智力低下患儿中的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志* 2017 ,34( 4) : 528 – 33.
- [8] 袁海明 ,朱钧萍 ,邓小燕 ,等. 染色体微阵列技术在 2000 例儿科患者中的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志* 2016 ,33( 2) : 247 – 50.
- [9] Cheron G , Marquez-Ruiz J , Kishino T , et al. Disruption of the LTD dialogue between the cerebellum and the cortex in Angelman syndrome model: a timing hypothesis [J]. *Front Syst Neurosci* , 2014 ,8: 221.
- [10] Jiang Y , Pan Y , Zhu L , et al. Altered ultrasonic vocalization and impaired learning and memory in angelman syndrome mouse model with a large maternal deletion from Ube3a to Gabrb3 [J]. *PLoS One* ,2010 ,5( 8) : e12278.
- [11] Nezu A ,Kimura S ,Takeshita , et al. An MRI and MRS study of Pelizaeus-Merzbacher disease [J]. *Pediatr Neurol* ,1998 ,18( 4) : 334 – 7.
- [12] Iacono G ,Dubos A ,Mézière H ,et al. Increased H3K9 methylation and impaired expression of protocadherins are associated with the cognitive dysfunctions of the kleeft syndrome [J]. *Nucleic Acids Res* 2018 ,46( 10) : 4950 – 65.

## Application of chromosomal microarray analysis in 210 children with developmental delay/intellectual disability

Li Hong , Tong Guanglei , Zhang Min , et al

( *Dept of Neurology Rehabilitation , Anhui Provincial Children's Hospital , Hefei 230051* )

**Abstract Objective** To access the value of chromosome microarray analysis ( CMA ) for identifying the children of developmental delay/intellectual disability( DD/ID ) without karyotype abnormalities. **Methods** 210 children of developmental delay/intellectual disability( DD/ID ) were selected and divided into 5 groups: children were classified as with isolated DD/ID group(  $n = 90$  ) , DD/ID with epilepsy group(  $n = 23$  ) , DD/ID with skull mri abnormality group(  $n = 36$  ) , DD/ID with disease of cardiovascular system group(  $n = 19$  ) , DD/ID with other structural malformations(  $n = 42$  ) . Genome DNA was extracted from peripheral blood and was analyzed with the whole genome copy number variation ( CNVs ) by cgxv1. 18-plex gene chip. All identified copy number variants ( CNVs ) were analyze with references from databases such as ClinVar , DECIPHER , OMIM and Database of Genomic Variants ( DGV ) as well as comprehension literature review from PubMed database to determine the pathogenicity of CNVs. **Results** 83 cases( 39. 5% ) in 210 children with DD/ID were detected chromosomal copy number abnormality including 66 cases microdeletion /microduplications associated with known syndromes , 1 case of rare syndrome ( Kleeft syndrome ) ; 3 cases microdeletion /microduplications associated with suspected pathogenic variation , 1 case been benign variation , 5 cases CNVs of unknown clinical significance. **Conclusion** CMA can significantly improve the diagnosis rate for patients with DD/ID , and it has important guiding significance for the treatment of children and the reproduction of their parents. Therefore , it can be used as a first-line diagnosis method for patients with DD/ID.

**Key words** intellectual disability; developmental delay; chromosomal microarray analysis; copy number variants; children