

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.08.020

· 临床观察 ·

遗传性疾病疑似患儿染色体/基因相关检测结果分析

曾凡勇, 刘建军, 张雁, 李南玲

[摘要] 目的 分析疑有遗传性疾病的患儿染色体核型分析/相关基因检测情况。方法 2014 年 7 月至 2016 年 7 月, 本科疑有遗传性疾病的患儿 47 例, 采用 G-banding 法进行染色体核型分析或选择相关疾病基因包进行检测, 对疑似疾病进行筛查。结果 进行染色体核型分析 38 例, 相关基因检测 9 例, 发现异常分别为 3 例和 7 例, 共 10 例, 检测阳性率为 21.28%; 明确诊断例数分别为 1 例和 4 例, 共 5 例, 确诊率为 10.64%。结论 染色体核型分析/相关基因检测是遗传性疾病疑似患儿的病因学诊断方法。

[关键词] 遗传性疾病; 染色体核型分析; 基因检测

Karyotype Analysis/Genetic Testing in Children Suspected with Hereditary Disease

ZENG Fan-yong, LIU Jian-jun, ZHANG Yan, LI Nan-ling

1. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China; 2. Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Centre, Beijing 100068, China

Correspondence to ZENG Fan-yong. E-mail: zengfyzeng@sina.com

Abstract: **Objective** To apply karyotype analysis/genetic testing in children suspected with hereditary disease. **Methods** From July, 2014 to July, 2016, a total of 47 cases in our department were tested using G-banding karyotype analysis or selected the relevant genetic package, for screening the related diseases. **Results** 38 cases received karyotype analysis, in which three cases were abnormal, and one case was diagnosed definitely. And nine cases received related genetic testing, in which seven cases were abnormal, and four cases were diagnosed definitely. Totally, the positive rate was 21.28%, and the diagnosis rate was 10.64%. **Conclusion** Karyotype analysis/genetic testing is an etiological diagnosis method for highly suspected hereditary disease in children.

Key words: hereditary diseases; karyotype analysis; genetic testing

[中图分类号] R722.11 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2017)08-0965-06

[本文著录格式] 曾凡勇, 刘建军, 张雁, 等. 遗传性疾病疑似患儿染色体/基因相关检测结果分析[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(8): 965-970.

CITED AS: Zeng FY, Liu JJ, Zhang Y, et al. Karyotype analysis/genetic testing in children suspected with hereditary disease [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(8): 965-970.

遗传性疾病(简称“遗传病”)是指以遗传因素作为唯一或主要致病因素的一大类疾病, 遗传因素以细胞水平的染色体数目或结构畸变和分子水平的基因改变为主。据统计, 活产新生儿中患不同种类遗传病者占 4%~5%, 其中单基因病占 1%, 多基因病占 2%~3%, 染色体病占 0.5%; 约 1% 新生儿患严重畸形, 0.5% 有代谢异常^[1]。

智力障碍(intellectual disability, ID), 又称智力低下、精神发育迟滞(mental retardation, MR), 是一组以 18 周岁前起病、认识功能障碍(智商<70)、社会适应能力缺陷为特征的疾病。群体发病率约 1%~3%。智力障碍患者在学龄前(5 岁前)常表现为语言、运动发育

迟缓, 故称之为发育迟滞(development delay, DD)。MR/DD 的病因复杂, 其中遗传因素约占 2/3。导致 MR/DD 的遗传因素主要包括染色体异常、单基因病和多基因病。

临床上以发育迟滞、智力低下、言语障碍等为主诉就诊的患儿占儿童康复科门诊量的很大一部分。本研究针对该类患儿进行染色体分析/相关基因检测。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014 年 7 月至 2016 年 7 月, 将到本科门诊就诊或住院康复, 疑有遗传性疾病的患儿纳入研究。

纳入标准: ①临床诊断为智力低下/精神发育迟

作者单位: 1.首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2.中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068。作者简介: 曾凡勇(1976-), 女, 汉族, 四川隆昌县人, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 儿童康复。E-mail: zengfyzeng@sina.com。

滞、发育迟滞(或并发有先天性小头畸形)等疑有遗传性疾病;②明确出生后无中毒、缺氧、中枢神经系统感染及头颅外伤等病史;③至少符合④⑤⑥⑦⑧⑨中一项;④先天性畸形(如小头畸形、颅面部畸形、手足畸形、脏器畸形、尿道下裂/隐睾等);⑤有智力低下家族史;⑥有反复流产、死胎、死产家族史;⑦宫内发育迟缓;⑧运动、语言能力或智力水平倒退;⑨经正规康复训练无效。

排除标准:①已明确诊断为脑外伤、病毒性/细菌性脑炎、吉兰-巴雷综合征、脊髓性肌萎缩症等原因所致运动、智力、语言等功能障碍;②已知的遗传代谢性疾病,如脆性X综合征、苯丙酮尿症、半乳糖血症、肝豆状核变性、结节性硬化、克汀病等。

病例资料收集:①详细了解病史,包括患儿在母孕期、围生期的情况,出生史、喂养史、生长发育史、既往疾病史、家族史及家庭经济文化状况;②尽量全面的检查,包括临床常规体格检查和必要的特殊检查;③根据病情,详细收集患儿辅助检查资料,如血液生化检查、头颅CT、MRI、脑电图、代谢筛查、智力测试、听力筛查、脏器B超等。

进行染色体核型分析/相关基因检测患儿共47例,其中男性22例,女性25例;年龄4个月~12岁4个月,平均(2.85±2.62)岁。临床诊断精神发育迟滞9例;发育迟滞或发育落后待查33例,其中并发小头畸形2例,疑为孤独症3例;其余5例诊断分别为脑瘫1例,小脑性共济失调1例,言语障碍1例,孤独症1例,脑白质病1例。

1.2 标本采集

采集患儿(和部分患儿父母)的外周血3~4 ml,乙二胺四乙酸(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, EDTA)抗凝(由于患儿父母样本收集不全,部分患儿的异常结果没有进行突变的来源分析、验证),常规外周血淋巴细胞培养,制备染色体G显带标本,分析核型。对于曾行染色体核型分析结果显示正常,但临床高度怀疑遗传性疾病的患儿,根据临床表型分别选择共济失调相关基因筛查、脑白质病基因检测包、外显子芯片捕获+高通量测序等不同的基因检测方式。上述样本送至北京福佑龙惠(遗传)专科门诊部(Similan Labs)进行染色体核型分析;其他第三方检测机构进行相关基因检测。

1.3 数据分析

分析阳性率及确诊率,并总结阳性结果的病例特

点。

2 结果

检测总例数47例,发现异常10例,其中男性3例,女性7例;明确诊断5例,检测阳性率21.28%,确诊率10.64%。异常检测结果患儿的临床特点见表1。

表1 检测结果异常患儿临床表现特点

异常情况	染色体核型异常	基因检测异常
	(n=3)	(n=7)
发育落后	3	3
运动、语言能力倒退	0	4
母亲高龄、孕期保胎、感染/产检异常	3	2
生时/后窒息	1	2
早产、低体质量	0	3
家族史	1	2
肌张力异常/病理征阳性,并发其他畸形	2	7
辅助检查异常	3	7

2.1 染色体核型分析

进行染色体核型分析共38例,发现异常3例,其中确诊1例为45,XY,der(14;15)(q10;q10),确认出由14号染色体长臂和15号染色体长臂组成的Robertson型异位。

发现异常的另外2例为:①47,XX,+mar发现染色体异常,可能来自于有结构异常的18号染色体,但无法最终确认,建议利用荧光原位杂交(Fluorescence in Situ Hybridization, FISH)检测法,使用18号染色体探针可能可以确认;②47,XX,+mar发现异常染色体,确认出来源不明的多余染色体,该不明染色体可能来自于随体(satellite)型D群染色体(13号、14号、15号染色体)或G群染色体(21号、22号染色体),但无法最终确定,建议父母染色体检查以检测患儿的异常染色体是新生变异(de novo)还是父母遗传。

2.2 基因检测

进行相关基因检测共9例,发现异常7例,其中4例确诊。

①脑白质病基因检测包:PLA2G6: C.109C>T p.Arg37Ter 杂合,来源于父亲;c.1A>G p.Met1Val 杂合,来源于母亲。诊断“婴儿轴索神经营养不良”(PLA2G6相关神经变性)。

②人类4000种单基因遗传病基因突变+拷贝数的变异(copy number variation, CNV)分析:基因变异位

点 DOCK8, 染色体位置 chr9:215012, 核酸改变 c.36C>G(E1); 氨基酸改变 p.12, F>L, 杂合, 蛋白结构预测结果为有害。常染色体显性遗传性精神智力发育迟滞 2 型。患儿母亲亦确认该基因位点杂合变异。

③外显子芯片捕获+高通量测序: 基因 NKX2-1, 突变信息 c.560C>A chr14:36987039 p.S187X, 杂合突变; 其父该位点也为杂合突变。该基因报道与遗传性良性舞蹈病/舞蹈病相关, 为常染色体显性遗传, 理论上有一条染色体发生突变即可致病。

④外显子芯片捕获+高通量测序: 在 Rett 综合征相关基因 MECP2 发现一处杂合突变, c.789delC chrX-153296526-153296526*1 p.P263fs; 突变变异类型为已知致病突变。为 X 染色体显性遗传, 理论上一个突变点即可致病。

另外发现异常的 3 例结果如下。

①共济失调相关基因筛查。基因位点变异: KCNC3 基因的一个纯合变异[c.188T>C, p.63D>G]; GJC2 基因的一个杂合变异[c.350G>T, p.117R>L]; COQ2 基因的一个杂合变异[c.73A>C, p.25L>V]。该患儿的临床症状与脊髓小脑性共济失调 13 型(属于 ACAD I 型)、脑白质营养不良伴髓鞘发育不良 2 型(佩梅样病)、原发性辅酶 Q10 缺乏症 I 疾病表型比较吻合。

②单基因病全外显子组测序分析。基因 CASK, 突变类型为杂合; 核酸突变 c.1556T>C (exon16); 氨基酸突变 p.M519T; 突变影响: Provean 软件结果预测可能有害。患儿父母该基因核酸突变 c.1556T 均为野生型。

③遗传病综合检测(全基因)。基因 CTNNB1; 核苷酸改变 c.526_527insC; 杂合。氨基酸改变: 移码突变。疾病/表型: 精神发育迟滞 19 型。突变来源: 新生突变。遗传方式: 常染色体显性遗传。未检测到父母外周血中存在此突变, 但不排除父母存在生殖细胞嵌合体的可能。

进行基因检测的 9 例患儿中, 7 例异常结果的患儿中 6 例均行血、尿代谢筛查, 另 1 例行尿筛查, 均未见典型代谢性疾病。这 7 例中的 4 例同时行常规染色体核型分析均正常; 1 例同时行线粒体病相关基因检测(A3243G、A8344G、T8993G、T8993C), 未发现突变; 1 例曾行脊髓性肌萎缩症(Spinal Muscular Atrophy, SMA)相关基因检测, 未见 SMN1 基因外显子 7 纯合子缺失; 1 例未行染色体核型分析, 直接进行共济

失调基因包检测发现异常, 但未行家系验证。剩余的 2 例分别进行 Prader-Willi 综合征基因检测和 Rett 综合征基因检测, 未发现异常。

3 讨论

遗传病通常分为 3 种类型。

①染色体病(chromosomal disorder), 指由染色体数目异常或结构畸变所引起的一类疾病, 分为常染色体病和性染色体病。染色体数目异常多数由于同源染色体或姐妹染色体不分离所致, 临床上常见整倍体畸变、非整倍体畸变(单体综合征、三体综合征等)和嵌合体等表现形式。结构畸变则由染色体断裂丢失或错误重接所致, 如缺失、倒位、重复、易位等结构异常。目前已报道的染色体病超过 300 种, 分布在 22 条常染色体和 2 条性染色体上。

②单基因遗传病(single gene disorder, monogenic disease, monogenic disorder), 指单个基因突变所引起的一类疾病。致病基因存在于核基因中, 亦存在于线粒体基因中; 前者发病方式遵循孟德尔遗传规律, 而后者不符合孟德尔遗传规律, 属于母系遗传或细胞质遗传范畴。该类疾病的群体患病率约为万分之一, 病种约有 6000 多种。

③多基因遗传病(polygenic disorder, multifactorial disease), 指由多个易感基因突变在环境因素(如物理、化学或生物因素)影响下所导致的疾病。常见的多基因病有糖尿病、高血压和唇腭裂等, 群体患病率 0.1%~1.0%^[2]。

遗传病的检测方法有如下几种。

①染色体核型分析。G 显带核型分析是细胞遗传学中应用最成熟、最经典的技术, 是目前国内外诊断染色体异常的主要方法, 可以观察染色体的数目和整套染色体的主要带形。但它的分辨率有限, 高分辨染色体核型分析的分辨率大约为 3~5 M, 小于这个水平的亚显微改变很难被发现。有统计数据显示, 在由于发生了较小的染色体不平衡畸变而引起的智力低下、器官畸形和生长发育迟缓的群体中, 常规 G 显带技术的检出率只有 15%~40%, 漏诊率高达 60%~85%^[3]。

Van Karnebeek 等^[4]通过系统综述发现, MR/DD 患者中染色体核型异常者占 9.5%, 亚端粒重组占 4.4%, 脆性 X 综合征占 2%, 代谢异常占 1%。通过对染色体核型分析正常的未知原因 MR/DD 患者, 行微阵列比较基因组杂交技术进行全基因组拷贝数分析可发现, 9%~13% 患者有染色体微缺失或微重复畸变^[5-6]。

②微阵列比较基因组杂交技术(array-based comparative genomic hybridization, array-CGH)检测。array-CGH 是新兴发展起来的分子核型分析技术^[7], 一次实验可检测待测样本整个基因组 DNA 的 CNV。其优点在于, 分辨率高(可精确到 200 bp), 不需要制备中期染色体, 只需要 1 μg 的 DNA 量, 耗时约 72 h。array-CGH 技术能检测非整倍体、特征明显的微缺失或微重复综合征、端粒或其他染色体失衡或重排^[8-9], 可检测出人类多数的染色体疾病, 如 chr22q11.2 微缺失综合征(与精神分裂有关), chr15q24 微缺失综合征(与智力和生长发育有关), chr14q 的微重复(与面部发育异常、心脏病和神经异常有关)^[10], 被广泛应用于遗传性疾病和肿瘤基因组学的研究^[11-12]。国外很多将该技术应用于诊断和产前诊断染色体疾病, 是一种高效率的染色体病诊断方法^[13-14]。

但是它也存在一定的局限性^[15]: 首先, 只针对基因组 DNA 拷贝数的变异, 对于没有发生 CNV 的染色体平衡畸变(平衡异位和平衡倒位)不敏感; 其次, 由于其分辨率高、检测敏感, 基因组中所有的 CNV 都会显示出来, 需要熟练的遗传学工作者查阅大量的数据库, 判断检测出的 CNV 是多态性 CNV 还是致病性 CNV。2010 年, 美国遗传医学学会发布“基因芯片在出生缺陷中的临床应用指南”, 提出基因芯片是不明原因发育迟缓、多发畸形、非明显遗传综合征及怀疑染色体病的首选检测手段^[16-17]。因此, 对于不平衡染色体畸变的病例, 较理想的分析流程是: 先运用 G 显带技术进行初步分析, 再行 array-CGH 检测以明确诊断。对于没有发生 DNA 拷贝数改变的染色体平衡异位和平衡倒位, 再使用 FISH 或多重定量荧光聚合酶链式反应(quantitative fluorescent Polymerase Chain Reaction, QF-PCR)进一步核实。

③FISH 技术。FISH 技术是将荧光素直接或间接标记的核酸探针(或生物素、地高辛等标记的核酸探针)与标本中的核酸序列按照碱基互补配对原则进行杂交, 经洗涤后直接(或通过免疫荧光信号扩增)在荧光显微镜下检测, 从而对样本中的待测核酸进行定性、定位或定量的研究, 是快速检测染色体异常的分子细胞遗传学方法。它不仅适用于分裂期细胞, 也可用于间期核细胞。因为 FISH 技术是建立在已知的核型分析基础上, 有资料表明, 如没有已知的核型分析基础, 在由于发生了较小的染色体不平衡畸变而导致的智力低下、器官畸形以及生长发育迟缓的群体中,

FISH 的检出率仅为 3%~5%^[18]。

④多重酶连依赖探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)技术。MLPA 是一种灵敏度极高的相对定量技术, 它利用简单的变性、杂交、连接及 PCR 倍增反应, 于单一反应管内可同时检测最多 45 种不同核苷酸序列拷贝数目的变化。MLPA 灵敏性高、特异性强、再现性高且简单高效, 能发现亚显微水平的亚端粒缺失或重复, 且不需要细胞培养; 它的局限性在于, 通常它发现的异常结果仍需 FISH 验证。

⑤第二代测序技术(next-generation sequencing technology, NGS)。NGS 的核心思想是边合成边测序(sequencing by synthesis), 即通过捕捉新合成的末端标记来确定 DNA 的序列。测序得到的原始数据是长度只有几十个碱基的序列, 通过生物信息学工具将这些短的序列组装成长的连续序列甚至是整个基因组的框架, 或者把这些序列比对到已有的基因组或者相近物种基因组序列上, 进一步分析基因组序列结构信息。这种方法能够精确地分析 CNVs 和其他基因组结构变异, 如倒位、平衡易位等。与微阵列方法比较, 配对末端测序法可以鉴别出更小的 CNVs, 然而由于读长(read depth)的限制(平均 35 bp), 大的 CNVs(特别是重复)可能会漏检。

全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)是以人类基因组中蛋白质编码序列为目标的第二代测序技术, 外显子组(exome)包含的序列不到人的整个基因组的 1%, 但在已发现的人类单基因遗传病中, 85% 的致病突变位于外显子区域, WES 可作为寻找潜在的孟德尔遗传罕见病基因的有效策略^[19-20]。

⑥靶向目标测序技术。在很多情况下没必要进行全基因组测序, 只需要检测特定区域, 比如各种基因包(panel)、临床外显子组测序、WES 等。最适合应用捕获测序检测的基因变异形式是点突变和小的插入缺失。其局限性在于对较大范围的杂合缺失、重复, 比如 CNV 的检测就不是很适合; 其次在于不能分辨同源序列(假基因), 不能解决多聚结构(POLY 结构)及短链串联重复等特殊序列; 再者一般做不到 100% 覆盖。因此, 当临床怀疑的疾病捕获序列分析结果阴性时, 需要考虑可能没有完全覆盖, 或者致病突变在目标序列之外的情况。

目前研究多采用一定的筛查标准对疑似患儿进行初步筛查, 以提高阳性筛查率。有学者对 29 例确诊为

亚端粒重组的 MR/DD 患儿及 109 例染色体核型正常且无亚端粒重组的不明原因 MR/DD 患儿的临床表型进行多方面比较分析后, 提出 5 条初步筛查标准及评分原则: ①阳性家族史(符合孟德尔遗传定律, 1 分; 不符合, 2 分); ②宫内发育迟缓(2 分); ③生后发育异常(小头畸形、体格生长迟缓、巨头、生长过快各 1 分); ④ ≥ 2 个面部畸形(眼距宽, 耳、鼻异常, 2 分); ⑤非面部畸形和原发性畸形(手掌畸形, 1 分; 心脏畸形, 1 分; 尿道下裂/隐睾, 1 分)。总评分 ≥ 3 分时进一步对患儿实施染色体核型分析及细胞分子生物学检查, 而且在临床初步筛查的基础上选择合适的实验室检查技术, 能提高阳性检出率。但也发现, 使用这种筛查标准会将一部分患儿排除在外, 但是在更详细的临床筛查标准及更便捷有效的试验技术出现前, 这一筛查标准仍然适用^[21]。

分析本研究数据发现, 进行染色体核型分析的 38 例患儿中, 发现异常的仅为 3 例; 且进行基因检测 7 例异常的患儿中, 有 4 例曾行常规染色体核型分析未发现异常。染色体核型分析检出率低的原因, 是由于其分辨率有限, 即便是高分辨染色体核型分析的分辨率也大约为 3~5 M, 漏诊率高达 60%~85%^[3], 而且 FISH 耗时, 每次只能检出 1 个或几个已知的异常位点, MLPA 在一个反应体系中只能检出 50~100 个基因位点, 其与 FISH 均不能对一次实验过程中的整条染色体进行检测^[22-23]。因此, 仅依靠染色体核型分析, 其检测阳性率和确诊率都很低。我们需要对高度怀疑遗传病, 尤其是根据上述临床筛查标准评分 ≥ 3 分的患儿, 选择合适的相关检查: 如果临床上高度怀疑, 但染色体核型分析显示为正常的患儿, 可以进一步行 array-CGH 检测; 或者根据临床表型选择相关的基因包或全外显子基因检测进一步明确诊断。如本文中的 2 例染色体异常的患儿, 需要行 FISH 或父母验证, 甚至相关基因检测; 3 例基因检测异常的患儿均需要进行家系验证(trios), 以明确所检测到的突变是遗传突变、父母生殖细胞嵌合体或是患儿的新生突变, 以便最后明确诊断。

从本研究异常患儿临床特点可以看出, 不论是染色体核型异常或是基因检测异常, 临床上均表现为发育落后或智力/语言/运动能力的倒退, 追问病史、家族史、围产期情况, 大部分会有阳性发现, 同时结合查体, 以及头部 MRI、脑电图、肌电图等辅助检查, 大多数会有异常报告。因此, 详细的病史采集、查体

和必要的辅助检查对于筛查出遗传性疾病的可疑患儿有重要帮助, 也是临床医生应该具备的基本功。

上述几种检验方法各有优缺点, 需要根据患儿的实际情况结合几种方法来综合判断, 同时临床医生要熟悉常见或特殊的智力/运动障碍相关疾病的特征性临床表现、特殊辅助检查结果, 与检测公司技术人员积极沟通, 选择正确、合理的诊断检测程序, 为患者提供更准确的诊断, 并指导治疗。明确 MR/DD 病因学诊断具有重要意义, 它不仅能使患儿及时接受临床和康复治疗, 同时根据数据库相关文献资料, 可以了解该疾病的既往治疗经验、判断预后、目前治疗进展情况, 是改善患儿生活质量、为其家庭提供遗传咨询的重要依据。

[参考文献]

- [1] 边旭明. 实用产前诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 496-506.
- [2] 钱欣, 王建莉. 遗传性疾病产前诊断方法及其进展[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2014, 6(3): 49-53.
- [3] Hulten MA, Dhanjal S, Pertl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR [J]. Reproduction, 2003, 126(3): 279-297.
- [4] Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness [J]. Eur J Hum Genet, 2005, 13(1): 6-25.
- [5] Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation [J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(3): 182-192.
- [6] Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications [J]. Hum Mutat, 2009, 30(3): 283-292.
- [7] Wessendorf S, Fritz B, Wrobel G, et al. Automated screening for genomic imbalances using matrixbased comparative genomic hybridization [J]. Lab Invest, 2002, 82(1): 47-60.
- [8] Chen M, Yang YS, Shih JC, et al. Microdeletions/duplications involving TBX1 gene in fetuses with conotruncal heart defects which are negative for 22q11.2 deletion on fluorescence in-situ hybridization [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43(4): 396-403.
- [9] Torti EE, Braddock SR, Bemreuter K, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum, cat eye, and distal 22q11 microdeletion syndromes: a unique double rearrangement [J]. Am J Med Genet A, 2013, 161(8): 1992-1998.
- [10] Sadr-Nabavi A, Saeidi M. Chromosome duplication (14q) and

- the genotype phenotype correlation [J]. *Int J Fertil Steril*, 2014, 8(1): 95-98.
- [11] Cain CC, Saul DO, Oehler E, et al. Prenatal detection of a subtle unbalanced chromosome rearrangement by karyotyping, FISH and array comparative genomic hybridization [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2008, 24(3): 286-290.
- [12] Costa JL, Meijer G, Ylstra B, et al. Array comparative genomic hybridization copy number profiling: a new tool for translational research in solid malignancies [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2008, 18(2): 98-104.
- [13] Luo J, Balkin N, Stewart JF, et al. Neural tube defects and the 13q deletion syndrome: evidence for a critical region in 13q33-34 [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 91(3): 227-230.
- [14] Feenstra I, Vissers LELM, Orsel M, et al. Genotype-phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high-resolution array CGH: An update of the phenotypic map [J]. *Am J Med Genet Part A*, 2007, 143A(16): 1858-1867.
- [15] Ignatia BV, Beaudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18(2): 185-191.
- [16] Professional Practice and Guidelines Committee. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities [J]. *Genet Med*, 2010, 12(11): 742-745.
- [17] 王珺,王立文,陈晓丽,等. 不明原因精神发育迟滞/迟缓患儿染色体微失衡致病性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(17): 1343-1346.
- [18] Choolani M, Ho SS, Razvi K, et al. FastFISH: technique for ultrarapid fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes yielding results within 2h of amniocentesis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(6): 355-359.
- [19] Precone V, Monaco VD, Esposito MV, et al. Cracking the code of human diseases using next-generation sequencing: applications, challenges, and perspectives [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 161648.
- [20] Wang Z, Liu X, Yang BZ, et al. The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 160.
- [21] deVries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist [J]. *J Med Genet*, 2001, 38(3): 145-150.
- [22] 王影,何玺玉. 基因芯片在不明原因智力发育障碍的诊断进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41(1): 38-40.
- [23] 高晶,杨尧,吴虹林,等. 不明原因智力低下/脑发育迟滞患儿的拷贝数变异研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(20): 1550-1555.

(收稿日期:2016-11-08 修回日期:2017-03-19)

中国知网推出《中国高被引图书年报》

中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出《中国高被引图书年报》。该报告基于建国以来中国大陆出版的422万余本图书被近3年国内期刊、博/硕士学位论文、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据介绍,研究分析了2013年~2015年期刊论文813万余篇、博/硕士学位论文101万余篇、中国重要会议论文39万余篇,累计引文达1451万条。据统计,至少被引1次的图书达72万本,根据中国图书馆分类法,涉及105个学科。按1949年~2009年和2010年~2014年两个时间段,分别遴选被引最高的TOP 10%图书70911本,收入《中国高被引图书年报》。这7万本高被引优秀图书虽只占全部图书的1.68%,却获得67.4%的总被引频次,在同类图书中发挥了更加重要的作用。报告还首次发布各学科“学科h指数”排名前20的出版单位。

报告从图书被引用的角度,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标的不足,可以客观评价图书、图书作者以及出版单位对学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司以光盘电子出版物形式出版,分理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学6个分卷,随盘赠送图书。欢迎咨询、订购。咨询电话:010-82710850 82895056 转 8599。email:aspt@cnki.net。