

X-染色体连锁智力障碍相关基因研究进展

张文琴¹ 杨璐² 综述 马端² 审校

(1. 上海市闵行区中心医院, 上海 201100; 2. 复旦大学出生缺陷研究中心, 复旦大学分子医学教育部重点实验室, 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032)

【摘要】 X-染色体连锁智力障碍(XLMR)是一类位于 X 染色体上的基因发生突变引起的先天性智力障碍, 所涉及的先天性智力障碍约占所有先天性智力障碍的 25%。迄今已发现 XLMR 相关基因 90 个, 本文对此进行了综述。

【关键词】 X-染色体; 先天性智力障碍; 基因

先天性智力障碍是由中枢神经系统(CNS)发育异常引起的复杂性疾病, 患者通常在 18 岁以前出现智力和行为方面的明显缺陷。据统计, 大约 1%~3% 的人存在智力障碍, 男女比例大约为 1.4~1.6:1^[1]。在所有的智力障碍患者中, 大约 25%~35% 与遗传有关。在中重度智力障碍者中, 遗传因素约占 50%。引起先天性智力障碍的因素包括染色体非整倍体、染色体结构异常、基因组疾病和单基因疾病^[2]。

X-染色体连锁智力障碍(X-linked mental retardation, XLMR)是一类由 X 染色体上基因突变引起的智力障碍, 目前已经发现 200 余种, 约占所有先天性智力障碍的 25%^[2]。在这些 XLMR 中, 已确定 149 种为综合征型(syndromic XLMR, MRXS), 66 种为非综合征型(non-syndromic XLMR, MRX)^[3,4]。XLMR 发生率在男性约 1/600~1/1 000^[2]。

与常染色体遗传病相比, X-连锁遗传病有 3 个特点: ①男性 X 染色体上的基因为半合子, 因此不论致病基因为显性或隐性, 都可导致男性发病; ②男性患者的 X-连锁基因只能来自母亲并只能传给女儿, 不存在“父-子”传递现象; ③女性杂合子携带者是否有临床表现不仅取决于致病基因的表达状况, 而且与 X 染色体是否失活有关。即有些女性杂合子有临床表现, 有些则没有。

1 X 染色体的概况

2005 年 3 月 17 日, 《Nature》杂志刊登了英国

Ross MT 领导的国际科学家小组对 X 染色体的测序结果, 为 X 染色体的研究添加了最富有成效的内容。他们发现, X 染色体有 1.5 亿对碱基, 容纳 1 100 个基因, 约占人类基因组所有基因的 5%^[5]。正如 Ross 所说: “从遗传模式、独一无二的生理特性以及与人类疾病等方面来看, X 染色体绝对是人类基因组中最不同寻常的。”

2 XLMR 相关基因

迄今为止, 已发现 90 个 XLMR 相关基因, 它们的基本情况见表 1 (<http://xlmr.interfree.it/home.htm>)。

3 几种新发现的 XLMR 基因

3.1 甲基 CpG 结合蛋白 2 基因(MECP2) MECP2 基因位于 Xq28, 是甲基化-CpG 结合蛋白家族中成员, 其功能为部分基因的转录抑制剂。大约 80% 的 Rett 综合征患者有 MECP2 基因突变^[6,7]。

Rett 综合征是一种进行性神经系统疾病, 主要影响女性(发生率为 1/10 000)。经过 6~18 个月的正常发育后, 受累儿童开始失去一些获得性能力, 如手和语言的使用, 同时出现头围增长缓慢, 社会行为逐渐削弱, 许多女孩发展为癫痫和焦虑, 绝大多数患儿出现连续性手的刻板动作^[8]。

3.2 肌酸转运蛋白基因(SLC6A8) SLC6A8 位于 Xq 28, 突变后可导致男性重度智障, 而在大约半数

表 1 与 XLMR 相关的基因

发现时间	基因中文名称	基因英文名称	疾病或归属	功能	发现方法 *
1983	次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HPRT	Lesch-Nyhan 综合征	酶	Met-Fu
1983	磷酸甘油激酶	Phosphoglycerokinase, PGK1	磷酸甘油激酶缺乏症	酶	Met-Fu
1985	蛋白脂蛋白	Proteolipid protein, PLP	PMP 病, SPG1 病	髓鞘形成	Mol-Fu
1986	鸟氨酸氨甲酰基转移酶	Omithine transcarbamylase, OTC	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	酶	Met-Fu
1987	抗肌萎缩蛋白	Dystrophin, DMD	杜氏肌营养不良症	骨骼肌膜结构	Chr-rea
1989	丙酮酸脱氢酶	Pyruvate dehydrogenase, PDHA1	丙酮酸脱氢酶缺乏症	酶	Met-Fu
1990	艾杜糖硫酸酯酶	Iduronate sulfatase, IDS	Hunter 综合征粘多糖病 II 型	溶酶体酶	Met-Fu
1991	脆性 X 智障 1	Fragile X mental retardation 1, FMR1	脆性 X 综合征	RNA 结合蛋白, 基因调节	Chr-rea, L-can
1992	细胞粘附分子 1	Cell adhesion molecule, L1, L1CAM	XLHS、MASA、XL-ACC、SPG2	神经元迁移, 细胞粘附	L-can
1992	无	Norrie, NDP	Norrie 病	神经外胚层细胞相互作用	Chr-rea
1992	无	Oculorenal, OCRL1	眼-脑-肾综合征 Lowe 综合征	酶	Chr-rea
1993	肾上腺脑白质营养不良蛋白	Adrenoleukodystrophy protein, ALDP(ABCD1)	肾上腺脑白质营养不良	过氧化物酶体运输蛋白	L-can
1993	铜运输 ATP 酶 7A	Copper transporting ATPase 7A, ATP7A	Menkes 综合征 枕骨角综合征	铜转运	Chr-rea
1993	单胺氧化酶 A	Monoamine oxidase A, MAOA	单胺氧化酶 A 缺乏症	酶	L-can
1995	X-连锁核蛋白 X-连锁解旋酶	X-linked nuclear protein X-linked helicase 2	α 地中海贫血 智障, Carpenter-Waziri 综合征	转录因子, 解旋酶活性	L-can
1996	肌张力障碍-耳聋肽	Dystonia-deafness peptide, DDP	Mohr-Tranebjaerg 综合征	转录因子	L-can
1996	面生殖发育不良	Faciogenital dysplasia, FGD1	Aarskog-Scott 综合征	鸟嘌呤核苷酸交换因子	Chr-rea
1996	脆性 X 智障 2	Fragile X mental retardation 2, FMR2	脆性 XE 综合征	未知	Chr-rea,
1996	甘油激酶	Glycerol kinase, GKD	甘油激酶缺乏症	代谢, 甘油摄取	Met-Fu
1996	无	Glypican 3, GPC3	Simpson-Golabi-Behmel 综合征	细胞粘附, 运动	L-can
1996	肌管束	Myotubularin, MTM1	肌管性疾病	络氨酸磷酸酶	L-can
1997	无	Midline 1, MID1	Opitz G/BBB 综合征	锌指基因	L-can, Chr-rea
1997	Rab GDP-解离抑制物-1	Rab GDP-dissociation inhibitor 1, GDI1	MRX41, 48	稳定 GDP 约束构象	L-can
1997	苏氨酸, 丝氨酸激酶 2	Threonine-serine kinase 2, RSK2	Coffin-Lowry 综合征	激酶信号通路	L-can
1997	微管相关蛋白	Doublecortin, DCX	X-连锁无脑回综合征	神经元迁移	Chr-rea(del)
1997	角化不良蛋白	Dyskerin, DKC1	先天性角化不良	细胞周期和核仁功能	L-can
1998	细丝蛋白 1	Filamin 1, FLNA(FLN1)	癫痫伴脑室周围异位	肌动蛋白结合蛋白	L-can
1998	无	Oligophrenin 1, OPHN1	X-连锁智障 60	GTP 酶激活蛋白	L-can

(续表)

1998	P21 激活激酶	P21-activated kinase, PAK3	X-连锁智障 30,47	Rac/Cdc 42 效应者	Chr-rea
1999	白介素 1 受体相关样蛋白	IL-1 receptor accessory protein-like, IL1RAPL	X-连锁智障 34	未知	Chr-rea
2000	溶酶体相关膜蛋白 2	Lysosomal associated membrane protein 2, LAMP2	Danon 心肌病	胞膜,溶酶体	L-can
2000	NF-KB 基础调节基因	NF-KB essential modulator, NEMO	色素失调	激活 NF-KB	L-can
2000	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 6	Rho guanine nucleotide exchange factor 6, α -PIX	X-连锁智障 46	Rho GTP 酶效应分子	Chr-rea
2000	穿膜 4 超家族成员 2	Transmembrane 4 superfamily member 2, TM4SF2	X-连锁智障 58	与整合素相互作用	Chr-rea
2001	肌酸转运蛋白	Creatine transporter, SLC6A8	XLMR 伴发癫痫	肌酸转运	Met-Fu
2001	甲基 CpG 结合蛋白 2	Methyl-CpG binding protein 2, MECP2	Rett 综合征 X-连锁智障 16,79	与甲基化 CpG 结合	L-can
2001	口-面-指综合征 1	Oral-facial-digital syndrome, OFD1	口-面-指综合征 1	未知	L-can
2002	血管紧张素 II 受体-2	Angiotensin- II receptor type 2, AGTR2	X-连锁智障伴视神经萎缩	血管紧张素 II 受体	Chr-rea
2002	Aristaless 相关 X 染色体基因	Aristaless-related Xchromosome gene, ARX	脑发育不全性脑积水	神经元迁移	Chr-rea(del)
2002	脂肪酸乙酰辅酶 A 合成酶 4	Fatty acid acyl CoA synthetase type 4	X-连锁智障 63,68	脂肪酸辅酶 A 连接酶 4	Chr-rea(del)
2002	Kruppel 样因子 8	Kruppel-like factor 8, KLF8	X-连锁智障	未知	Chr-rea
2002	PHD-样锌指基因 6	PHD-like zinc finger gene 6, PHF6	Börjeson-Forsman-Lehmann 综合征	未知	L-can
2002	丝氨酸苏氨酸激酶 9	Serine-threonine kinase 9, STK9	XLMR 伴 Rett 样综合征	未知	Chr-rea
2002	SRY-盒 3	SRY-box 3, SOX3	XLMR 生长激素缺乏症	垂体功能,转录因子	Chr-rea,L-can
2003	免疫球蛋白结合蛋白 1	Immunoglobulin-binding protein 1, IGBP1	Graham 缺损	未知	L-can
2003	Nance-Horan 综合征基因	Nance-Horan syndrome gene	Nance-Horan 综合征	未知	L-can
2003	神经连接蛋白-3	Neurologin 3, NLGN3	孤独症	细胞粘附	L-can
2003	神经连接蛋白-4	Neurologin 4, NLGN4	孤独症	细胞粘附	L-can
2003	多聚谷氨酰胺序列结合蛋白	Polyglutamine tract binding protein, PQBP1	Renpenning 综合征等	多聚谷氨酰胺结合, 调节转录	L-can
2003	精胺合成酶	Spermine synthase, SMS	Snyder-Robinson 综合征	精胺合成	L-can
2003	锌指 41	Zinc finger 41, ZNF41	X-连锁智障	锌指	Chr-rea
2003	锌指 81	Zinc finger 81, ZNF81	X-连锁智障 45	锌指	Chr-rea
2004	BCL6 共同抑制子	BCL6 corepressor, BCOR	Lenz microphthalmia 1 综合征	组蛋白/蛋白去乙酰化	L-can
2004	Jumonji 富含 AT 相互作用结构域 1C	Jumonji, AT-rich interactive domain 1C, JARID1C	X-连锁智障	调节转录,染色质重塑	L-can
2004	K1AA1202 蛋白	K1AA1202 protein, KIAA1202	Stoccos dos Santos 综合征	细胞结构,神经元化,铁离子通道	Chr-rea

(续表)

2004	KIAA2022 蛋白	KIAA2022 protein, KIAA2022	Cantagrel 痉挛截瘫	DNA 合成, DNA 聚合酶活性	Chr-rea
2004	甲基转移酶	Methyl transferase, FTSJ1	X-连锁智障 9	甲基化酶	L-can
2004	神经内分泌 DLG	Neuroendocrine DLG, DLG3	X-连锁智障	NMDA 受体, 介导信号传导, 突触可塑性	X-seq
2004	PFD 锌指蛋白 8	PFD finger protein 8, PHF8	XLMR 唇腭裂	调节转录, 结合 DNA	L-can
2004	肾素受体	Renin receptor, ATP6A8-9	XLMR-小儿癫痫	肾素受体	L-can
2004	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 9	Rho guanine nucleotide exchange factor 9, ARHGEF9	XLMR-发作性肌无力	调节 Rho 蛋白信号传导	Chr-rea
2004	突触素 1	Synapsin 1, SYN1	癫痫-巨头	突触颗粒蛋白	L-can
2004	T3 转运基因	T3 transporter, SLC16A2	Allan-Herndon-Dudley 综合征	T3 受体	L-can
2005	锌指 DHHC 结构域蛋白 15	Zinc finger DHHC domaincontaining, protein 15, ZDHHC15	X-连锁智障 91	未知	Chr-rea
2006	范可尼贫血互补蛋白 B	Fanconi anemia complementation group B protein, FANCB	X-连锁 VACTERL 脑积水综合征	DNA 修复	Mol-Fu
2006	细胞色素 C 合成酶全酶	Holo cytochrome C synthase, HCCS	MIDAS 综合征	能量产生, 细胞色素全酶	Chr-rea
2006	蛋白质配体/复合物 $\delta 2$ 亚基	Sigma 2 subunit of adaptor protein/complex, AP1S2	Turner 综合征, XLMR-基底神经节钙化脑积水	内吞小泡组装	X-seq
2006	1 号染色体 SMC1 样结构维持基因	SMC1 structural maintenance of chromosomes 1-like, SMC1A/SMCL1	X-连锁 Cornelia de Lange 综合征	细胞周期, 有丝分裂纺锤丝形成, 染色体分离	Mol-Fu
2006	X-连锁 Sushi 重复蛋白	Sushi repeat containing protein, SRPX2	XLMR-癫痫失语	信号传导, 生长因子 2	Mol-Fu
2006	泛素结合酶 E2A	Ubiquitin-conjugating enzyme E2A, UBE2A	XLMR-指甲营养不良	泛素循环, 泛素-蛋白连接	L-can
2006	锌指蛋白 674	Zinc finger protein 674, ZNF674	XLMR-视网膜萎缩-矮小	转录调节	Chr-rea(del)
2007	含 Bromodomain 和 WD 重复结构域蛋白 3	Bromodomain and WD repeat domain-containing protein 3, BRWD3	XLMR-巨头-大耳	转录因子	X-seq
2007	无	Cullin 4B, CUL4B	XLMR-性腺功能低下症震颤	细胞周期, 泛素循环, E3 泛素连接酶	X seq
2007	无	Drosophila porcupine homolog, PORCN	Goltz 综合征	Wnt 受体信号通路, 乙酰转移酶活性, 内质网膜整合	Chr-rea(del)
2007	离子型谷氨酸受体, AMPA 受体 3	Glutamate receptor ionotropic AMPA 3, GRIA3	Chiyonobu XLMR	信号传导, 离子转运, 谷氨酸信号途径	Chr-rea, Exp- Arr, X Seq
2007	羟辅酶 A 脱氢酶 3	Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, type III, HADH2	XLMR-舞蹈病手足徐动症	脂质代谢	L-can

(续表)

2007	RNA 聚合酶 II 转录介导子亚基 12	Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12	Opitz FG 综合征 Lujan 综合征	转录调节, RNA 结合酶 II 转录介导活性, 配体依赖的核受体转录激活活性, Vit D 受体和甲状腺素受体结合	L-can
2007	NADH 脱氢酶 1 α 亚复合体	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha Subcomplex, NDUFA1	线粒体复合物 1 缺乏	能量产生, 氧化还原酶活性	Mol-Fu
2007	核 RNA 输出因子 5	Nuclear RNA export factor 5, NXF5	XLMR-矮小-肌营养不良	mRNA 加工, mRNA 核输出	Chr-rea
2007	磷酸核糖焦磷酸合成酶 1	Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1, PRPS1	Arts 综合征	核苷酸单磷酸生物合成	L-can
2007	核糖体蛋白 L10	Ribosomal protein L10, RPL10	孤独症	蛋白合成, 核糖体蛋白	X-seq
2007	同义转录同源基因 B 的 UPF3 调节子	UPF3 regulator of nonsense transcript homolog B, UPF3B	X-连锁智障 Lujan/FG 表型	mRNA 分解代谢, 同义介导突变	X-seq
2007	锌指, DHHC 结构域蛋白 9	Zinc finger, DHHC-domain containing protein 9, ZDHHC9	XLMR-巨头-马凡综合征样表现	未知	X-seq
2008	E3 泛素-蛋白连接酶	E3 ubiquitin-protein ligase, HUVE1	X-连锁智障	泛素-蛋白连接酶, mRNA 转运	M-CGH
2008	原钙粘蛋白	Protocadherin 19, PCDH19	女性癫痫和智障	未知	L-can
2008	钠-氢交换体 NHE6	Sodium-hydrogen exchanger NHE6, SLC9A6	X-连锁 Angelman 样综合征	钠-氢逆向转运活性, 溶酶体形成与生物合成, 内体体积调控	L-can
2009	膜内锌金属基质蛋白酶	Intramembrane zinc Metalloprotease, MBTPS2	毛囊鱼鳞病、无毛、畏光综合征	蛋白酶活性, 激活信号蛋白	L-can
2009	NAD(P)H 类固醇脱氢酶类似体	NAD (P) H steroid dehydrogenase-like, NSDHL	小头-巨脑回-面部异常综合征	类固醇代谢	L-can
2010	小 GTP 酶基因	Small GTPase gene, RAB39B	巨头-孤独症综合征	突触形成和维持	L-can
2010	鸟嘌呤核苷酸交换因子	Guanine nucleotide exchange factor, IQSEC2	X-连锁智障 1、18 和其他非综合征 XLMR	水泡运输和细胞器结构调节	X-seq

* 注: Chr-rea = chromosome rearrangement, 染色体重排; Exp-Arr = expression array, 表达芯片; L-can = linkage and candidate gene testing, 连锁和候选基因测定; M-CGH = array-comparative genomic hybridization, 阵列比较基因组杂交; Met-Fu = exploitation of metabolic alteration, 代谢改变测定; Mol-Fu = exploitation of molecular finding, 分子测定; X sea = brute force sequencing, 强力测序

的女性携带者中, 则表现为轻度的学习障碍^[9]。患者的特征性表现是身材矮小、低体重、肌肉发育不良、肌张力减退、运动障碍、癫痫、行为和语言表达困难。通过质子磁力共振光谱, 发现患者大脑中肌酸和磷酸肌酸完全缺乏, 肌酸和肌酐在血浆和尿液中的比例增加, 但是肌基乙酸水平正常, 据此可以对该病进行临床诊断。对于肌酐比率异常或肌酸缺乏的

患者, 应对 SLC6A8 基因进行 DNA 分析。

3.3 锌指 41 基因 (ZNF41) 在一个患有 X 连锁智障的患者中, Shoichet 等^[10]发现 ZNF41 基因出现 738C-T 突变, 从而导致了 111 位脯氨酸变为亮氨酸 (P111L), 这些异常同样也在患者的兄弟中发现。先证者 5 岁时仅有相当于 3 岁的智力, 表现为语言迟缓、拒绝社会接触和活动亢进。患者母亲的

兄弟也患此病,其母亲为突变携带者。

3.4 神经内分泌 DLG3 基因(DLG3) 通过对4个中重度X连锁智障家族中的研究,Tarpey等^[11]确认了一个定位于Xq13.1基因上的截短突变。这些家庭的男性患者都表现为中度到重度X连锁智障,而女性携带者则智力正常。DLG3(discs large homolog3)编码突触相关蛋白102(SAP102),它是膜相关鸟苷酸激酶蛋白家族成员。神经元SAP102在早期大脑发育过程中表达,形成兴奋性突触的突触后密集区。

3.5 神经连接蛋白-4基因(NLGN4) 神经连接蛋白是一个蛋白质家族,调节神经元之间的相互作用。神经连接蛋白的功能类似于轴突蛋白家族的配体。NLGN4基因位于Xp22.3,是这个家族中的成员。Laumonnier等^[12]报道,在一个大的X连锁智障法国家庭中,出现孤独症或广泛性发育障碍者,都被确认在NLGN4基因的第五外显子中发生了2个bp的缺失。该家庭的正常男性未发现此种缺失,女性携带者为杂合突变。研究者认为,NLGN4基因突变涉及比较广泛的表型变化。

3.6 突触素1(SYN1) Garcia等^[13]报道了一个新的X连锁隐性综合征,涉及一个4代家系。该家系一些智力正常的男性患有癫痫症,其他人则表现为癫痫症、学习困难、巨头畸型和攻击性行为。癫痫只在儿童时期发生,个别发生于27岁,并只在有特殊刺激的情况下发生。基因连锁分析发现致病基因位于Xp11.3-q12,在MAOB基因和标记物DXS1275之间。通过对10例男性患者和女性携带者的SYN1基因测序,研究者确认了一个356色氨酸到终止密码的突变。

3.7 T3转运基因(SLC16A2) SLC16A2(solute carrier family 16, member 2)基因定位于Xq13.2,也被称为MCT8,是一个甲状腺激素的转运基因。在对5个不相关的患有重度智障和高三碘甲状腺素(T3)男孩的研究中,首次发现了该基因的突变。这些患者T3水平异常,表现为发育普遍延迟、肌张力低下、痉挛性截瘫、排斥运动、旋转后眼球震颤、听力受损和凝视。具有这些表现的患者,应该接受SLC16A2基因测序检查^[14]。

4 XLMR 基因的特点

XLMR基因编码的蛋白可见于细胞所有部位:30%位于核内、28%在细胞质、16%在细胞器、22%在细胞膜、还有一部分不清楚具体的定位。它们的功能可以分为:19%与信号转导有关、22%与转录调节有关、通常是信号级联反应的最后一步;15%是细胞膜组成成分,同样也可参与信号转导。还有一部分XLMR蛋白参与了不同的生物途径,比如代谢(15%)、DNA和RNA形成(6%)、蛋白质合成(3%)、细胞周期调节和泛素化途径(7%)。

5 展望

迄今虽已发现近百种XLMR基因,但估计仍然有新的XLMR基因有待发现。潜在XLMR候选基因应该满足3个优选条件:①在大脑中高表达;②是XLMR已知基因的旁系同源基因,因为这些基因相关的蛋白质也许有相似的功能,比如之前提到的NLGN4和NLGN3;③与已知XLMR蛋白相互作用的蛋白。

智障已经成为影响很多家庭的重要疾病,而遗传咨询和对智障的产前诊断又提出了一些敏感的伦理学问题,因此对于智障的分子生物学研究就显得尤为重要。XLMR作为重要的智障类型更是亟待解决的问题之一,需要更多的研究者为此付出努力。

参考文献

- [1] Lina Basel-Vanagaite. Clinical Approaches to Genetic Mental Retardation[J]. IMAJ, 2008, 10: 821-826.
- [2] Pietro Chiurazzi, Charles E Schwartz, Jozef Gecz, et al. XLMR genes: update 2007[J]. European Journal of Human Genetics, 2008, 16: 422-434.
- [3] Malgorzata Zofia Lisik, Aleksander L, Sieron. X-linked mental retardation[J]. Med Sci Monit, 2008, 14: 221-229.
- [4] Frints SG, 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.
- [5] Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the human X chromosome[J]. Nature, 2005, 434: 325-337.

- [6] Mnatzakanian GN, Lohi H, Munteanu I, et al. A previously unidentified MECP2 open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome[J]. Nat Genet, 2004,36:339-341.
- [7] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2[J]. Nat Genet, 1999,23:185-188.
- [8] Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, et al. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome[J]. Euro J Paediatr Neurol, 2002,6:293-297.
- [9] Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, et al. X-linked creatine transporter defect: an overview[J]. J Inher Metab Dis, 2003,26:309-318.
- [10] Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, et al. Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2003,73:1341-1354.
- [11] Tarpey P, Parnau J, Blow M, et al. Mutations in the DLG3 gene cause non-syndromic X-linked mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2004,75:318-324.
- [12] Laumonier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family[J]. Am J Hum Genet, 2004,74:552-557.
- [13] Garcia CC, Blair HJ, Seager M, et al. Identification of a mutation in synapsin I, a synaptic vesicle protein, in a family with epilepsy[J]. J Med Genet, 2004,41:183-187.
- [14] Friesema ECH, Grueters A, Biebertmann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation[J]. Lancet, 2004,364:1435-1437.

编辑:赵欣之

(收稿日期:2010-06-16)

读者·作者·编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每3张图单独占1页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过50字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式,分辨率不低于300像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用AVI格式,大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部

欢迎来稿 欢迎订阅

地址:上海市长乐路536号中国产前诊断杂志编辑部(200040)

电话:021-54030916 网址:ZGCQ.chinajournal.net.cn