

MECP2 重复综合征的产前临床表型及遗传学分析

何凌 韦庆芳 卢庆

(南宁市第二人民医院 产科, 广西 南宁 530031)

【摘要】 目的 探讨 1 例新发 MECP2 重复综合征产前病例和遗传咨询。方法 应用常规 G 显带染色体核型分析和拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-Seq)对胎儿羊水样本检测,对胎儿进行系统超声检查,夫妇行外周血 CNV-seq 明确胎儿基因组变异来源,并对相关文献资料进行复习。结果 系统超声检查提示胎儿右侧肾盂分离(12mm)。胎儿染色体核型分析未见异常。羊水 CNV-seq 结果:seq[hg19]dup(X)(q28q28) chrX:g. 153 140 000_153 400 000dup, Xq28 区段存在约 260 kb 的拷贝数重复,夫妇外周血 CNV-seq 检查未见异常,提示胎儿为新发 MECP2 重复综合征。结论 MECP2 重复综合征在胎儿期缺乏特异的超声表现, CNV-seq 可有效检出 MECP2 重复综合征,为其产前诊断和遗传咨询提供依据。

【关键词】 MECP2 重复综合征; 产前诊断; CNV-seq; 胎儿

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Prenatal clinical phenotype analysis and literature review of MECP2 duplication syndrome

He Ling, Wei Qingfang, Lu Qing

(Department of Obstetrics, Nanning Second People's Hospital, Nanning Guangxi 530031, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the prenatal diagnosis and genetic counseling for a case of de novo MECP2 duplication syndrome. **Methods** Routine G-banding karyotyping and CNV-seq were used to detect fetal amniotic fluid samples, and systematic ultrasound examination was performed on the fetus. CNV-seq of peripheral blood of the couple was performed to determine the source of fetal genomic variation, and the relevant literature was reviewed. **Results** Systematic ultrasound examination suggested right renal pelvis separation in the fetus. Fetal chromosome karyotype analysis showed no abnormality. The CNV-Seq results of the fetus were seq[hg19]dup(X)(q28q28) chrX:g. 153 140 000_153 400 000dup, revealing a 260 Kb duplication at Xq28. CNV-seq of the couple's peripheral blood showed no abnormalities, suggesting that the fetus was a de novo MECP2 duplication syndrome. **Conclusion** MECP2 duplication syndrome lacks specific ultrasound manifestations in fetus. CNV-seq can effectively detect MECP2 duplication syndrome, which provides a basis for prenatal diagnosis and genetic counseling.

【Key words】 MECP2 duplication syndrome; prenatal diagnosis; CNV-seq

甲基化 CpG 结合蛋白-2 基因(methyl-CpG binding protein 2 gene, MECP2)重复综合征是一种罕见的 X 连锁隐性遗传性染色体疾病,主要累及男性患者,临床特征为反复呼吸道感染和严重神经发

育障碍,包括严重智力障碍、全面发育迟缓、癫痫、肌张力低下等,最早于 1999 年由 Lubs 等报道^[1],故也叫 Lubs X 连锁智力障碍综合征(Lubs X-linked mental retardation syndrome),2005 年被证实为 MECP2 基因重复所致^[2],2010 年被命名为 MECP2 重复综合征(MECP2 duplication syndrome, MDS,

OMIM:300260)^[3]。MECP2 重复综合征位于 X 染色体 q28 区域,重复片段大小为 79.7kb-15.5Mb^[4],包含多个 OMIM 基因:MECP2, IRAK1, FLNA, RAB39B, HCFC1, L1CAM, GDI1 等基因,其中 MECP2 是关键致病基因,其突变可导致严重神经发育障碍,IRAK1 基因重复与反复感染有关,目前已报道的 MECP2 重复综合征病例几乎均包含 MECP2 和 IRAK1 两个基因。MECP2 重复综合征预后差,50% 的患者由于复发感染和神经功能恶化而早期死亡^[1]。目前无有效的治疗方法,主要为对症治疗。故产前诊断是唯一有效的预防途径。目前关于 MECP2 重复综合征产前诊断的报道较少,本文报道 1 例 MECP2 重复综合征产前诊断病例并复习相关文献,以提高对该综合征的认识,提供遗传咨询。

1 对象和方法

1.1 研究对象 孕妇 33 岁,汉族。孕 3 产 2,2010 年足月顺产 1 女婴,2011 年足月顺产 1 男婴,均健存,2013 年早孕人工流产 1 次。丈夫 38 岁,两人非近亲结婚。否认家族遗传病史。因超声检查提示胎儿右侧肾盂分离(12mm),来本院产前诊断门诊进行遗传咨询。在充分知情同意并获得孕妇及家属签署的同意行遗传学检查的知情同意后,对孕妇行羊膜腔穿刺术抽取羊水细胞。抽取夫妇外周血行染色体拷贝数变异检测。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 染色体核型分析 妊娠 22⁺周在超声引导下羊膜腔穿刺术,抽取羊水 30ml,其中 10 ml 用于高通量测序。其余 20ml 分 2 管,经离心机离心 10 分钟后弃上清,取沉淀细胞,加 2.5ml 羊水细胞培养液,接种于无菌培养瓶内,置于 37℃、含 5% 二氧化碳的培养箱中静置培养 8~9 天,常规收获、固定、制片,G 显带(300~400 条带)染色制备染色体标本。配对分析 5 个分裂相,计数 25 个。命名规则严格遵循人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2020)的标准。

1.2.2 基于二代测序的基因组拷贝数变异测序

(copy number variation sequencing, CNV-seq)

对羊水细胞和夫妇外周血提取 DNA 后,使用染色体拷贝数变异检测试剂盒(东莞博奥木华基因科技有限公司),通过 BioelectronSeq4000 新一代高通量基因测序仪检测拷贝数变异(copy number variations, CNVs),检测平台分辨率约 100kb 左右。检测出的 CNVs 通过 PubMed、UCSC、DECIPHER、OMIM、ClinVar、ClinGen 等数据库进行临床意义分析。

2 结果

2.1 胎儿超声检查 结果妊娠 12⁺周超声检查,提示单活胎,如孕 12⁺周,顶臀长 64mm,颈项透明层(nuchal translucency, NT)1.1mm,鼻骨可显示,羊水暗区最大深度 31mm。妊娠 22⁺周行胎儿 III 级超声检查,提示胎儿如孕 22⁺周,右侧肾盂分离(12mm)(图 1)。

2.2 胎儿染色体 核型分析显示为正常的核型。羊水 CNV-seq 结果:seq[hg19]dup(X)(q28q28)chrX:g.153 140 000_153 400 000dup,提示胎儿在 X 染色体 q28 区段存在约 260 kb 的拷贝数重复(图 2),该重复区段包含 10 个 OMIM 数据库收录基因(图 3),目前有足够证据表明其发生一个拷贝数的重复可以导致疾病。夫妇外周血 CNV-seq 检查未见异常,提示胎儿为新发变异。经遗传咨询,孕妇夫妇要求终止妊娠。引产后检查死胎女性,外观未见明显结构异常。夫妇不同意行尸体解剖。



图 1 胎儿超声检查结果
注:箭头示肾盂分离声像。

3 讨论

MECP2 重复综合征是由 MECP2 基因重复突变引起的一系列临床症状,至今为止文献已报道的

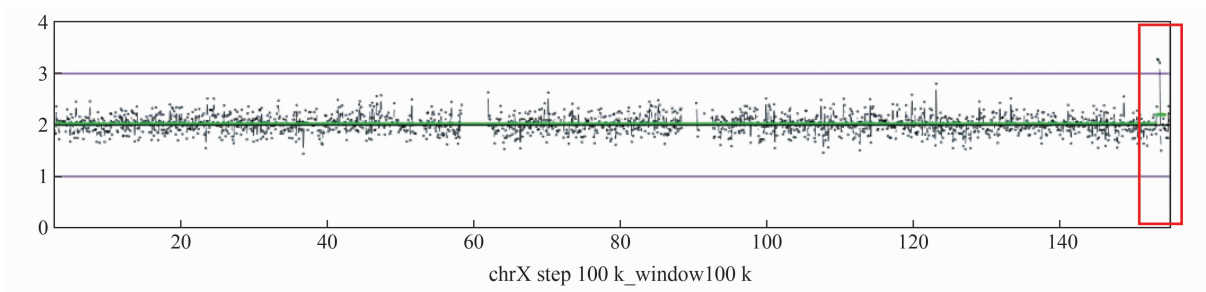


图 2 胎儿 X 染色体 CNV-seq 检测结果

注:图示红框内为拷贝数异常区域。

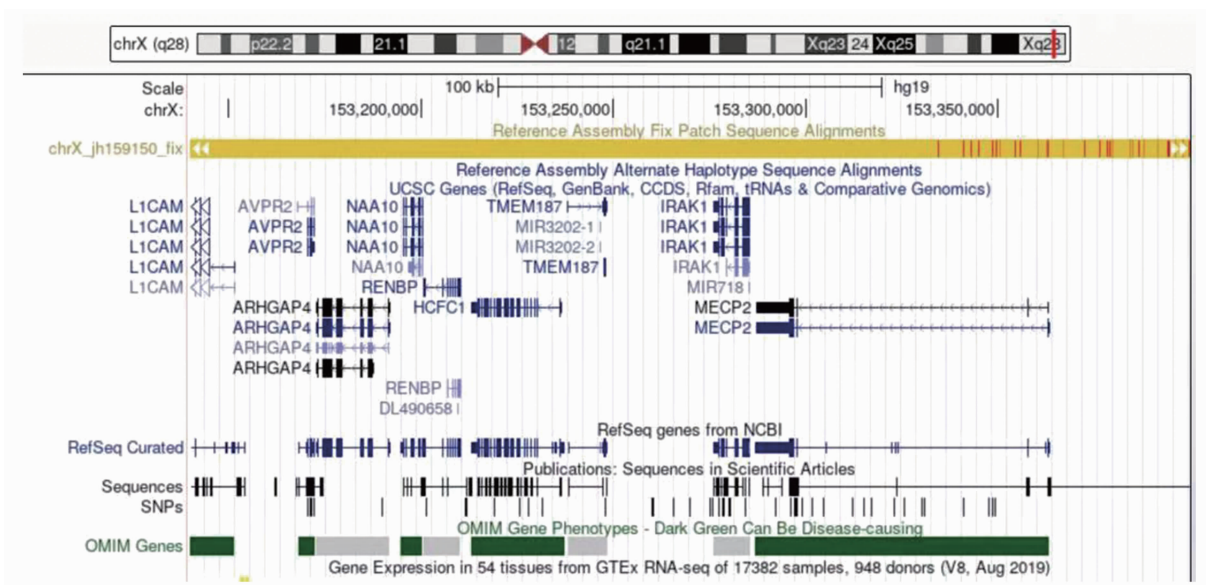


图 3 胎儿 Xq28 重复片段示意图

注:图示重复片段的定位、大小及所包含的基因。

MECP2 重复综合征患者有 200 余例^[5],发病率约为 1/150000^[6],通常患者为男性,且多遗传自无临床症状的母亲,少数为新生突变。MECP2 重复综合征的临床表现与重复倍数和重复片段大小密切相关^[7, 8]。典型的临床表现为中重度智力低下、全面发育落后、精神运动发育迟滞、极有限或完全没有的语言能力、婴儿期肌张力低下、共济失调步态、癫痫、孤独症样行为、渐进性肌肉痉挛、反复发作的呼吸道感染、胃肠功能紊乱和轻度面部异常,神经系统功能随着年龄增长而恶化,大部分患者于青春期丧失语言、无法行走,癫痫发作加重^[9-12]。面部畸形常伴有小头畸形、前额窄小、眼距增宽、鼻梁低平、长脸、大耳或耳廓畸形、嘴唇突出、小嘴巴、腭弓高、小下颌等特征^[13, 14]。部分患者由于不能独立行走或走路姿势异常可出现脊柱和关节畸形。MECP2 重复综合

征预后差,据报道,50%的患者于生后 25 年内死亡,死亡原因包括严重感染和频繁癫痫发作^[5, 15]。MECP2 基因三倍重复患者临床症状比含两个 MECP2 基因重复患者更为严重,表现为严重脑病及运动协调障碍甚至过早死亡^[8]。MECP2 重复综合征在男性为 100%显性,女性为杂合携带,一般无临床症状,可能与 X 染色体非随机失活方式优先失活异常的 X 染色体有关^[16]。也有少数女性患者有异常表现,迄今已报道 20 余例,研究认为^[16-19],女性患者表现出临床症状与 X 染色体异常失活有关,如 X 染色体不完全失活(<90%),患者表现出轻-中度智力低下、学习障碍及焦虑、抑郁、强迫症等行为,以及内分泌异常如甲状腺功能减退、糖尿病、月经失调、绝经期提前等;若 X 染色体完全逃避失活,如 X 染色体与常染色体不平衡异位、重复的 Xq28 片段

异位至常染色体从而逃避失活,则表现出类似男性患者的严重症状。Kirk等^[20]报道1例女性患者,表现出轻度学习困难、单纯偏头痛、高血压、糖尿病、无法解释的中风等,其外周血X染色体失活比率为100%,而发根DNA的X染色体失活比例为74:26,认为可能是脑细胞中携带的X染色体未完全失活而出现相关临床症状。

MECP2重复综合征患者多在出生后和儿童期诊断,临床症状较为一致,在既往报道中已有较详尽的描述。然而,关于MECP2重复综合征的产前报道却很少。2013年Wax等^[21]报道1例胎儿在孕中、晚期出现局部的前额和鼻尖部皮肤增厚和侧脑室增宽(11mm),产后诊断为MECP2重复综合征。2014年Fu F等^[22]报道1例MECP2重复综合征产前病例,妊娠25周超声提示胎儿宫内生长受限、胼胝体发育不全,行脐血穿刺产前诊断提示Xq28区域存在约920 kb重复;该孕妇曾生育1名男性患儿,该患儿在妊娠24周时超声检查提示双侧侧脑室增宽(12mm),但孕期末行产前诊断,出生后表现出严重发育迟缓、智力低下、肌张力低下和反复感染等症状,行外周血染色体微阵列分析提示Xq28区域存在约1000kb重复;经检查,该孕妇为无症状MECP2重复综合征携带者,先证者与胎儿的异常X染色体均遗传自母亲。随后,该团队对另外108例有超声结构异常的胎儿进行MECP2重复综合征的检测,检出3例新发突变的MECP2重复综合征病例,其中1例男性胎儿妊娠22周时超声检查提示双侧脉络膜囊肿、双侧脑积水(16mm),产前诊断提示Xq28区域存在约911kb重复,1例女性胎儿妊娠34

周时超声结果提示双侧侧脑室增宽(11mm/12mm),产前诊断提示Xq28区域存在约820kb重复,另一例男性胎儿妊娠29周时超声检查提示左侧侧脑室增宽(12mm)、右侧肾盂分离(10mm),产前诊断提示Xq28区域存在约843kb重复。2017年李晓青等^[23]报道1例胎儿妊娠27周时超声提示室间隔缺损、小脑延髓池增宽(12mm),行脐血穿刺产前诊断提示胎儿Xq28区段存在2.9Mb的重复。谭建新等^[24]报道1例超声检查提示胎儿为Dandy-Walker综合征和先天性心脏病,引产后取胎儿皮肤DNA行SNParray分析显示胎儿染色体Xq28区域存在4.2Mb重复同时6p25.3p25.1存在5.4Mb缺失,Xq28重复区域包含MECP2、GDI1、PRL10等在内的87个OMIM基因,6p25区域缺失包含FOXC1、TUBB2A等在内的26个OMIM基因,均为致病性CNV变异。朱雨捷等^[25]报道1例MECP2重复综合征产前诊断病例,该胎儿于妊娠19周时超声筛查发现眼距宽、头皮下水肿、右侧胸腔积液和单脐动脉,该孕妇曾生育1名有MECP2重复综合征典型症状的男性患儿,对该家系成员行染色体微阵列分析,孕妇为MECP2重复综合征无症状携带者,重复突变的X染色体100%失活,先证者和胎儿均遗传该重复突变的X染色体,女性胎儿携带的重复X染色体非完全失活,活性比例为17%,超声有多发畸形表现,推测出生后可能出现典型的MECP2重复综合征异常表现。本案例妊娠22⁺周行胎儿Ⅲ级超声检查,提示胎儿右侧肾盂分离(12mm),羊水CNV-seq结果提示Xq28区段存在约260kb的拷贝数重复。表1为文献已报道的

表1 产前MECP2重复综合征案例和超声检查结果

案例	胎儿性别	遗传/新发	重复片段大小[hg19]	超声表现
Wax等	男	新发	Xq28(152 900 329_153 213 483)×3,313kb重复	前额和鼻尖部皮肤增厚,侧脑室增宽(11mm)
Fang Fu等	男	遗传	Xq28(152 815 792_153 736 147)×3,920kb重复	宫内生长受限,胼胝体发育不全
	男	遗传	Xq28(152 740597_153 747 873)×3,1000kb重复	双侧侧脑室增宽(12mm)
	男	新发	Xq28(152868 757_153 779 764)×3,911kb重复	双侧脉络丛囊肿,双侧脑积水(16mm)
	女	新发	Xq28(152 912 941_153 733 731)×3,820kb重复	双侧侧脑室增宽(11mm/12mm)
	男	新发	Xq28(152 890 230_153 733 731)×3,843kb重复	左侧侧脑室增宽(12mm),右侧肾盂分离(10mm)
李晓青等	男	未知	Xq28区域存在2.9Mb重复	室间隔缺损,小脑延髓池增宽(12mm)
谭建新等	未知	新发	Xq28(151 042 968_155 233 098)×3,4.2Mb重复,同时6p25.3p25.1存在5.4Mb缺失	Dandy-Walker综合征和先天性心脏病
朱雨捷等	女	遗传	Xq28(152 993 329_153 624 605)×3,631kb重复	眼距宽,头皮下水肿,右侧胸腔积液,单脐动脉
本案例	女	新发	Xq28(153 140 000_153 400 000)×3,260kb重复	右侧肾盂分离(12mm)

MECP2 重复综合征产前病例及本例的 CNVs 重复片段大小和超声检查结果,表明 MECP2 重复综合征胎儿超声表现差异大,缺乏特异性,侧脑室增宽可能是其一个常见的超声征象。

本研究中胎儿 CNV-seq 结果为 Xq28(153 140 000_153 400 000)×3, Xq28 区域存在约 260kb 重复,重复片段与多位学者报道的病例有重叠区域^[8, 26, 27]。该重复区域包含 MECP2 基因在内的 10 个 OMIM 基因:L1CAM, AVPR2, ARHGAP4, NAA10, RENBP, HCFC1, TMEM187, IRAK1, MIR718 和 MECP2 基因。MECP2 基因是 MECP2 重复综合征的关键致病基因^[28],位于[hg19]Xq28(153 287 264_153 363 188),大小为 75925 bp,包含 4 个外显子和 3 个内含子,为甲基化 CpG 结合蛋白家族的一员,编码 MECP2 蛋白。MECP2 是一种转录调控因子,具有转录抑制和转录激活的双重作用,表达于人类多种组织,尤其在脑组织中有较高的表达水平,在神经系统发育过程中起重要作用。MECP2 基因是一个剂量敏感基因,在细胞中需精准表达,其缺失或重复均可导致严重神经发育障碍^[29]。MECP2 基因缺失可导致 Rett 综合征,该综合征几乎仅见于女性患者,表现为智力运动发育迟滞或倒退、癫痫、手的失用和刻板动作、孤独症样行为等,是女性智力低下的首要原因之一。MECP2 基因拷贝数增加导致 MECP2 重复综合征,若为三倍拷贝 MECP2 基因则患者表现出比含两个 MECP2 基因重复患者更为严重的症状。L1CAM 基因突变可导致脑积水、痉挛型截瘫、先天性巨结肠^[5]。NAA10 基因可能在神经元生成和分化中发挥作用。HCFC1 是一个转录调节因子,动物模型证明其过度表达可引起星形胶质细胞异常增生和神经突起变短,导致神经系统发育异常^[30]。IRAK1 基因编码白介素受体相关激酶,该蛋白参与介导促炎免疫 toll 样受体/IL-1R 信号通路的反应途径,与先天性免疫系统激活、适应性免疫应答有调控作用,该基因重复突变可能与 MECP2 重复综合征复发感染有关^[31, 32]。

本案例中通过羊水产前诊断确诊为女性胎儿且携带了 Xq28 重复片段,超声提示胎儿右侧肾盂分

离(12mm),其父母行染色体 CNV-seq 检查未见异常,考虑其为新发变异。女性携带者的 X 重复染色体通常完全失活,临床表型多为正常。然而,既往研究报道有 20 余例女性患者出现异常表现,程度从轻微到类似男性患者的严重症状。即使在同一家系中,母亲为无症状携带者,其生育的女性携带者也可能出现严重的异常表型^[33]。原因可能与 X 染色体不完全失活有关。进一步行 X 染色体失活分析可了解 X 染色体失活比例,有助于预测临床表型。Reardon 等认为 X 染色体失活比率低于 70:30 时可能出现相应的临床表现^[34]。但有研究认为,在不同组织中存在不同程度的 X 染色体失活倾斜,检测血液中 X 染色体失活比例可能不能反映整个机体细胞的 X 染色体失活水平^[35]。而且,也无法证明血液中的 X 完全失活与是否出现表型或表型的严重程度存在相关性^[33]。因为包含 MECP2 基因的 Xq28 片段具有高度的剂量敏感性,可能需达到 100% 的完全失活才可避免出现 MECP2 重复综合征的表型。由于本机构条件设备有限,无法行 X 染色体失活检测,我们建议孕妇夫妇到上级医院进一步行 X 染色体失活比例检测,但孕妇夫妇认为胎儿已出现超声异常表现、不愿承担孩子发育异常的风险,未同意进一步检测,并要求终止妊娠。

MECP2 重复综合征目前仍缺乏有效的治疗方法,主要以早期康复训练和对症治疗为主,反复感染的患者应积极抗感染治疗,发育落后的患儿应早期参加康复训练以提高患儿的语言和运动发育,出现癫痫发作的患儿需及时并规范地抗癫痫治疗。降低大脑中 MECP2 表达水平的基因治疗是根本的治疗方法,Sztainberg 等^[36]在小鼠模型中发现通过反义寡核苷酸技术可以恢复过度表达的 MECP2 蛋白水平,为基因治疗带来希望,然而在临床上操作仍然具有挑战性。产前诊断是该综合征唯一有效的预防途径。对携带 MECP2 重复基因的女性,在孕前应进行遗传咨询,妊娠后应行产前诊断,以降低此类疾病患儿的出生率。CNV-seq 技术为产前诊断检测拷贝数变异的新的手段,可有效检出染色体微缺失和微重复、低比例嵌合体等,若孕妇高龄、血清学产前筛查或超声筛查发现异常,均需进一步行介入性产

前诊断,防止染色体病患儿的出生,降低出生缺陷的发生率。

参 考 文 献

- [1] LUBS H, ABIDI F, BIER J A, et al. XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28[J]. *Am J Med Genet*, 1999,85(3):243-248.
- [2] MEINS M, LEHMANN J, GERRESHEIM F, et al. Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2005;42:e12.
- [3] RAMOCKI M B, TAVYEV Y J, PETERS S U. The MECP2 duplication syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2010,152A(5):1079-1088.
- [4] SANMANN J N, BISHAY D L, STARR L J, et al. Characterization of six novel patients with MECP2 duplications due to unbalanced rearrangements of the X chromosome[J]. *Am J Med Genet A*, 2012,158A(6):1285-1291.
- [5] TA D, DOWNS J, BAYNAM G, et al. A brief history of MECP2 duplication syndrome: 20-years of clinical understanding[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022,17(1):131.
- [6] GIUDICE-NAIRN P, DOWNS J, WONG K, et al. The incidence, prevalence and clinical features of MECP2 duplication syndrome in Australian children[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019,55(11):1315-1322.
- [7] PETERS S U, FU C, SUTER B, et al. Characterizing the phenotypic effect of Xq28 duplication size in MECP2 duplication syndrome[J]. *Clin Genet*, 2019,95(5):575-581.
- [8] 陈铎,王陆巡,侯雅勤,等. MECP2重复综合征的临床表型及遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021,38(12):1190-1193.
- [9] LI X, XIE H, CHEN Q, et al. Clinical and molecular genetic characterization of familial MECP2 duplication syndrome in a Chinese family[J]. *BMC Med Genet*, 2017,18(1):131.
- [10] VAN ESCH H. MECP2 Duplication Syndrome [EB/OL]. *Gene Reviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>, 20080118/20200521.
- [11] PETERS S U, FU C, MARSH E D, et al. Phenotypic features in MECP2 duplication syndrome: Effects of age[J]. *Am J Med Genet A*, 2021,185(2):362-369.
- [12] 刘芙蓉,王兴,郝胜菊,等. MECP2重复综合征的家系分子遗传学分析及产前诊断[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022,30(7):1240-1244.
- [13] 许金波,童光磊. MECP2重复综合征2例临床分析及文献复习[J]. *江苏医药*, 2020,46(5):530-532.
- [14] 周慧,甄诚,田凤艳. MECP2重复综合征1例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019,34(2):159-160.
- [15] 黄芬芳,李琼飞,劳少华,等. 一个MECP2重复综合征家系的诊断与产前诊断[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022,30(12):2241-2245.
- [16] EL C S, TOURAINE R, PRIEUR F, et al. Xq28 duplication including MECP2 in six unreported affected females; what can we learn for diagnosis and genetic counselling? [J]. *Clin Genet*, 2017,91(4):576-588.
- [17] REARDON W, DONOGHUE V, MURPHY A M, et al. Progressive cerebellar degenerative changes in the severe mental retardation syndrome caused by duplication of MECP2 and adjacent loci on Xq28[J]. *Eur J Pediatr*, 2010,169(8):941-949.
- [18] GRASSHOFF U, BONIN M, GOEHRING I, et al. De novo MECP2 duplication in two females with random X-inactivation and moderate mental retardation[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011,19(5):507-512.
- [19] BIJLSMA E K, COLLINS A, PAPA F T, et al. Xq28 duplications including MECP2 in five females; Expanding the phenotype to severe mental retardation [J]. *Eur J Med Genet*, 2012,55(6-7):404-413.
- [20] KIRK E P, MALATY-BREVAUD V, MARTINI N, et al. The clinical variability of the MECP2 duplication syndrome: description of two families with duplications excluding LICAM and FLNA[J]. *Clin Genet*, 2009,75(3):301-303.
- [21] WAX J R, PINETTE M G, SMITH R, et al. Second-trimester prenatal and prefrontal skin thickening-association with MECP2 triplication syndrome[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013,41(7):434-437.
- [22] FU F, LIU H L, LI R, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with congenital abnormalities and duplication of the MECP2 region[J]. *Gene*, 2014,546(2):222-225.
- [23] 李晓青,游艳琴,栾秀丽,等. Xq28重复综合征1例报道[J]. *解放军医学院学报*, 2017,38(1):96-97.
- [24] 谭建新,王艳,林颖,等. 1例Dandy-Walker综合征合并Xq28重复综合征胎儿的遗传学分析[J]. *临床检验杂志*, 2021,39(6):424-427.
- [25] 朱雨捷,王皖骏,曹培暄,等. X失活分析在一个Xq28重复综合征家系产前诊断中的应用[J]. *国际遗传学杂志*, 2019(1):25-30.

- [26] 易致, 王松涛, 李琳, 等. 分子遗传学技术诊断 *MECP2* 重复综合征四例分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(12): 937-941.
- [27] 刘静, 席惠, 彭莹, 等. 一个 *MECP2* 重复综合征家系的遗传学病因分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(10): 1146-1149.
- [28] D'MELLO S R. *MECP2* and the biology of *MECP2* duplication syndrome[J]. J Neurochem, 2021, 159(1): 29-60.
- [29] NA E S, NELSON E D, KAVALALI E T, et al. The impact of *MeCP2* loss- or gain-of-function on synaptic plasticity[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 212-219.
- [30] HUANG L, JOLLY L A, WILIS-OWEN S, et al. A noncoding, regulatory mutation implicates *HCFC1* in nonsyndromic intellectual disability[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(4): 694-702.
- [31] BAUER M, KOLSCH U, KRUGER R, et al. Infectious and immunologic phenotype of *MECP2* duplication syndrome[J]. J Clin Immunol, 2015, 35(2): 168-181.
- [32] 朱敏, 张跃, 汤健, 等. 甲基化 CpG 结合蛋白 2 基因重复综合征 1 家系报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(12): 898-902.
- [33] EL C S, TOURAINE R, PRIEUR F, et al. Xq28 duplication including *MECP2* in six unreported affected females: what can we learn for diagnosis and genetic counselling? [J]. Clin Genet, 2017, 91(4): 576-588.
- [34] REARDON W, DONOGHUE V, MURPHY A M, et al. Progressive cerebellar degenerative changes in the severe mental retardation syndrome caused by duplication of *MECP2* and adjacent loci on Xq28[J]. Eur J Pediatr, 2010, 169(8): 941-949.
- [35] NOVARA F, SIMONATI A, SICCA F, et al. *MECP2* duplication phenotype in symptomatic females: report of three further cases[J]. Mol Cytogenet, 2014, 7(1): 10.
- [36] SZTAINBERG Y, CHEN H M, SWANN J W, et al. Reversal of phenotypes in *MECP2* duplication mice using genetic rescue or antisense oligonucleotides [J]. Nature, 2015, 528: 123-126.

(收稿日期: 2023-11-09)

编辑: 姚红霞

· 视频导读 ·

宫内儿科学与儿童早期发展

孙锬

(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.013



我国人口发展进入深度转型期, 提升人口素质的关键在于生命早期的疾病预防和干预, 在国家战略规划下, 构建全周期的健康体系。全球每年新增约 90 万例出生缺陷患儿, 早期干预可降低出生缺陷风险。如何序贯性关注胚胎早期乃至生命远期的健康结局是一个重要的命题。

孙锬教授在“宫内儿科学与儿童早期发展”这一论题中讲述了他所领导的团队开展的一系列探索。他们率先实现新生儿危重先天性心脏病微创手术低龄化, 创设覆盖胎儿期的先天性心脏病无创诊断体系, 开展先天性心脏病宫内介入治疗, 开启先天性心脏病诊疗融合康复的序贯性镶嵌治疗模式。宫内儿科学是胎儿医学的一部分, 重点关注起源于宫内的, 经产前影像学(包括超声、核磁共振)及遗传学检测明确诊断的儿科疾病, 涉及儿科临床的各大系统。孙教授团队在新华医院开展了宫内儿科与儿童早期发展的千天计划, 建立研究/干预一体化的宫内儿科队列平台。未来期待宫内介入治疗机器人等新技术的发展。正如孙锬教授提出的, 我们帮助的是占人口总数 20% 的儿童, 是人类 100% 的未来。