

- be treated with calcium dobesilate by alleviating the chronic inflammatory state and improving endothelial cell function[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51 (3): 1119-1133.
- [24] NJAU F, SHUSHAKOVA N, SCHENK H, et al. Calcium dobesilate reduces VEGF signaling by interfering with heparan sulfate binding site and protects from vascular complications in diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0218494.
- [25] ZHANG X Q. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1): 295-299.
- [26] 宋亚男, 朱蓓, 高飞, 等. 羧苯磺酸钙对肌氨酸氧化酶法评估肾功能的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(3): 250-254.
- [27] GUO X Z, ZHAO F, YIN Y C, et al. Calcium dobesilate: a drug treatment for diabetic retinopathy can negatively interfere with the measurement of glycated albumin using the enzymatic method[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 483: 1-5.
- [28] 余久如, 卢锦莲, 廖建红, 等. 高效液相色谱法检测慢性肾功能不全患者羧苯磺酸钙稳态血药浓度与 eGFR 及肌酐干扰值相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 62-66.
- [29] DRION I, COBBAERT C, GROENIER K H, et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13(1): 133.
- [30] LEE S C, LIM L M, CHANG E E, et al. Effect of differences in serum creatinine estimation methodologies on estimated glomerular filtration rate[J]. *Singapore Med J*, 2019, 60(9): 468-473.
- [31] TEKCE B K, TEKCE H, AKTAS G, et al. The role of the uncertainty of measurement of serum creatinine concentrations in the diagnosis of acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(2): 305-310.
- [32] 袁鹏飞, 高晓光, 何秀丽, 等. 基于离子迁移谱的肌酐检测研究[J]. *分析仪器*, 2019, 50(4): 88-93.
- (收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-09-10)

• 综 述 •

儿童生长发育迟缓及基因检测的研究进展

黄思妹¹, 杨家树², 吴 方², 张敏杰¹, 任昊远¹综述, 刘 杰^{1,2△}审校

1. 中国人民解放军总医院第七医学中心检验科, 北京 100010;

2. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510280

摘 要: 生长发育迟缓是指儿童成长过程中, 出现的生长速度缓慢或是顺序异常等表现, 同时也包括儿童心理发育等方面的问题。此病形成的原因非常复杂, 其中基因形态和功能的变异是此病明确的病因。开展基因学检测技术可以对部分患者进行确诊, 并有望通过该技术实现对这类疾病的预防。对生长发育迟缓的患儿采取特殊的护理方法, 给予充足的陪伴和关爱, 可以明显减轻病情的严重程度, 促进患儿的康复。

关键词: 生长发育迟缓; 基因检测; 心理疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 01. 029

中图法分类号: R729

文章编号: 1673-4130(2021)01-0125-04

文献标志码: A

Research progress of growth retardation and gene detection in children

HUANG Simo¹, YANG Jiashu², WU Fang², ZHANG Minjie¹, REN Haoyuan¹, LIU Jie^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital,

Beijing 100010, China; 2. Second School of Clinical Medicine, Southern Medical

University, Guangzhou, Guangdong 510280, China

Abstract: Growth retardation refers to children's slow growth rate or abnormal order in the process of growth, and also includes children's psychological development and other aspects. The cause of this disease is very complex, among which the mutation of gene morphology and function is the definite cause of the disease. The development of genetic detection technology can diagnose some patients, and it is expected to achieve the prevention of such diseases through this technology. Taking special nursing methods for children with growth retardation and giving them sufficient company and care can significantly reduce the severity of the disease and promote the recovery of children.

△ 通信作者, E-mail: fhaalj@163. com.

本文引用格式: 黄思妹, 杨家树, 吴方, 等. 儿童生长发育迟缓及基因检测的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(1): 125-128.

Key words: growth retardation; gene testing; mental illness

生长发育迟缓是儿童常见的疾病,患儿常常表现为身材矮小,特殊面容且伴有精神、心理等方面的障碍。近年来新生儿的救治水平不断提升,但生长发育迟缓的发生率反而不断升高。该病的发病原因比较复杂,基因检测技术可以检出部分因基因缺陷而引起的先天性疾病,本文简述了部分检测技术的优劣,为临床检测工作提供更多选择。儿童生长发育迟缓和精神、心理疾病的产生有着密切的关系,特殊护理和教育可以有效缓解患儿的精神症状。本文综述了现有的部分研究成果,希望基于二代测序和基因检测技术,结合心理治疗的手段,可以有效治疗儿童生长发育迟缓,为儿童健康成长创造良好环境。

1 对于生长发育迟缓的认识

1.1 定义和分类 生长发育迟缓是指儿童发育过程中出现的一系列表现,它包括心理、身体等方面的生长速度缓慢或发育顺序异常等,常见症状为体格、运动、智力、语言等发育较同龄儿童落后。生长发育迟缓主要分为两大类,第一类是宫内生长发育迟缓(IUGR),指新生儿出生体质量在同龄儿平均体质量的第十个百分位以下,或低于平均体质量 2 个标准差;另一类是宫外生长发育迟缓(EUGR),是指新生儿出院及在随后一段时间的生长发育过程中,各个阶段的生长指标在期望值的第十个百分位水平以下^[1]。

1.2 影响因素 一切不利于正常发育的因素均可以导致儿童生长发育迟缓,例如遗传因素造成的胎儿基因型和染色体结构的改变;饮食结构不合理造成的钙、铁、锌、硒等营养元素的缺乏;孕期母亲的健康状态、营养状况;胎盘因素和药物因素对胎儿的影响。对于早产儿,出生时的胎龄、体质量、头围,体质量下降时间、比例,静脉用氨基酸情况,胃管喂养情况,肠道达到标准热卡时间等指标也可促进其 EUGR 的发生^[2-3]。有研究显示,脑瘫患儿生长发育落后与生长激素-胰岛素样生长因子轴功能紊乱相关^[4]。生长激素是促进生长的激素,这种促进作用主要发生在机体出生后,而胰岛素样生长因子可以介导生长激素对机体的这种作用,除此之外胰岛素样生长因子还可以参与神经再生,骨的生长。这些激素和生长因子如果发生功能紊乱就必然会引起儿童的生长发育迟缓。

1.3 生长发育迟缓的后果 IUGR 和 EUGR 早产儿并发症发生率高于普通早产儿,EUGR 组的肺炎、全身感染、腹泻、贫血、电解质紊乱及经磁共振成像显示颅内病变的发生率高于非 EUGR 组^[5]。生长发育迟缓除了会产生常见的临床器质性疾病外,也会在不同程度上对患儿的心理产生影响。生长发育迟缓患儿由于其身材较同龄儿童矮小,并伴有一定程度上的身体疾病,患儿往往会产生各种不良心理症状,负面情绪较多,出现抑郁、焦虑、悲观、敏感、多疑等症状^[6]。

因此,开展早期的诊断及预防策略,对该病的诊治具有重要意义。生长发育迟缓是一组表现形式多样的疾病,大量病例难以通过简单的表型进行明确诊断。除了对身长、体质量、微量元素、血生化等指标进行常规监测外,开展早期的基因筛查,对重点人群进行基因检测是早期诊断儿童心理、生理生长发育迟缓的重要手段和可靠方法。已有专家建议,将基因检测作为一线方法用于智力和身体生长发育迟缓的患儿的检测^[7]。

2 基因对生长发育迟缓的作用

2.1 基因对大脑的控制 基因异常会导致其编码的蛋白质的结构和功能异常,这不仅可以直接影响机体的生长发育,也可以通过改变脑的特定功能,从而引起儿童孤独症^[8]。与肥胖、糖尿病等常见的代谢性疾病一样,认知和情绪行为作为一种脑生理活动,必然受机体本身的基因调节。有研究找到了将近 500 个与肥胖和代谢综合征相关的基因,其中 90% 的基因表达在神经系统,只有 10% 的基因表达散布在周边组织,包括脂肪、肌肉、消化道、肝脏等^[9]。这项研究提示,一些疾病的发生很有可能始于大脑。瘦素作为一种重要的激素,极大地推动了人们对于代谢疾病和神经元关系的认识,研究者在大鼠的丘脑中找到了瘦素具体的神经靶点 AgRP^[10],并且通过分子生物学机制的阐述证实某些疾病的发生与大脑有关。另外关于瘦素的其他研究还提示肠道菌群在代谢性疾病和神经系统疾病中扮演着重要的作用^[11]。

2.2 基因异常引起的生长发育迟缓 生长发育迟缓的病因较为复杂,主要包括遗传因素和非遗传因素。其中遗传因素大约占 40%,包括基因组拷贝数变异(10%)及染色体异常(30%),它们是导致儿童运动障碍、智力低下、语言发育障碍及其他遗传性综合征等生长发育迟缓表象的重要原因^[12]。例如常见的 3 号环状染色体综合征,它的临床表现主要有生长发育迟缓、特殊面容、小下颌、小头畸形、智力低下、泌尿系统功能异常及手指或脚趾的形态异常^[13]。另外较常见的染色体数目异常有 21-三体、18-三体及 13-三体。微缺失和微重复综合征也与生长发育迟缓、先天性多发畸形及自闭症等疾病的发生密切相关^[14]。除了遗传因素,由个体基因产生突变而造成的生长发育迟缓也有报道。孔锐等^[15]在一篇病例报道中提到,经全基因组外显子测序发现,患儿 KAT6A 基因 C3868 位新发单碱基突变,由 C 突变为 T,从而导致儿童生长发育迟缓。

2.3 基因检测技术在诊断生长发育迟缓中的运用 对于染色体数目及结构异常可以通过传统的染色体核型分析,该方法是最早用于研究儿童精神生长发育迟缓病因的方法。但是染色体核型分析技术只能检

测染色体数目变化或者 >5 Mb 片段拷贝数的变异,仅适用于对未确定的遗传病做初步的筛查。

荧光原位杂交技术可以弥补传统染色体核型分析技术的不足,检测到亚显微染色体异常改变,灵敏度及特异度高,但由于杂交位点的限制,一次只能检测有限的几个已知位点,不适合用于临床上对该疾病的诊断。

单核苷酸多态性微阵列芯片(SNP-array)和染色体微阵列分析(CMA)技术能够在全基因组水平上进行精确扫描,可以检测染色体几十个拷贝数的变异,对于检测染色体平衡易位,微缺失微重复等不平衡性重排,可以发挥各自不同的优势。有研究结果表明,10%以上的生长发育迟缓患儿,可以用 SNP-array 技术检测,并观察到其染色体不平衡性重排的情况,从而推测其可能的遗传学病因,建立染色体结构异常与临床症状之间的联系,为后续诊断和治疗方案的制订提供依据^[16]。另外,由于 CMA 技术对于染色体微小缺失的变异有极强的敏感性,这项技术的成功应用,使人们发现了一系列与生长发育迟缓综合征相关的基因改变(如 17q21.31 微缺失综合征)^[17],为临床的准确诊断提供可靠保证。

多重连接探针扩增(MLPA)技术,其原理是通过基因探针与标本杂交,并且进行核酸扩增,检测出探针所锚定的靶序列是否存在异常,从而发现染色体的微缺失和微重复。另外,MLPA 技术可以实现在一个反应管内同时进行数十种不同核苷酸序列的检测,操作方便、快捷,准确度和灵敏度高,重复性好,可以实现高通量测序。因此,MLPA 技术已在基因诊断的多个研究领域得到广泛使用,成为常规的分子遗传检测技术。例如通过这项技术可以检出 5%~10% 不明原因智力障碍、生长发育迟缓患儿的亚端粒区域存在的基因拷贝数变异,帮助研究人员和临床医生识别相关疾病的特征,从分子水平上极大提高了疾病的检出率,从而为优生优育的咨询和指导及出生后需进行的干预措施提供依据^[18]。但是由于该项技术的探针是根据已知位点人为合成的,所以该方法并不适用于检测未知的点突变及染色体易位等结构变异。

一代测序技术通过对基因组进行扫描,被认为是检测某一特定基因的“金标准”,但是其费用较高且检测速度慢,难以满足临床需求。随着基因检测技术的发展,二代高通量测序技术在提高了检测速度的同时也降低了检测成本,它通过基因芯片技术对疾病的目标基因进行捕获,再对捕获的基因进行测序,可同时多个标本中多个基因进行高通量测序,实现快速、精准的检测,该技术已在临床上常规运用^[19]。

上述基因检测方法的检测重点不一致,对于种类繁多的基因遗传病各有优势,为临床医务工作者提供了多种检测手段。虽然上述检测方法不能检测所有的基因疾病,但是对于本文所讨论的有关生长发育迟

缓的一部分病例,可以实现早发现、早诊断、早治疗,从而达到二级预防的目的。

3 儿童常见的心理疾病

3.1 心理疾病形成的原因 心理疾病的产生从来不是由于单一原因造成的,临床上常见的以其他症状为主要表现的遗传病,比如 Rett 综合征、脆性 X 综合征、苯丙酮尿症、快乐木偶综合征、结节性硬化病的部分患者,也会同时出现身体和心理生长发育迟缓的症状。不过,并没有明确的证据表明这些患者的生长发育迟缓现象是因为遗传因素本身导致的。孕产期及围生期的生物学因素、感染与免疫因素、脑神经生化因素等都会影响儿童心理和生理的正常发育。对于早产儿,由于其在出生前神经发育不完善,加之身体方面的疾病会促使其心理产生应激反应,使患儿形成自卑、抑郁等心理问题^[20]。近年来基于二代和宏基因组测序技术,有关肠道菌群与人体健康关系的研究显示,正常情况下肠道菌群维护着宿主的身心健康,菌群结构失调可能引起肠-脑疾病(肝性脑病、肠易激综合征等)和中枢神经系统疾病(多发性硬化症、自闭症等)^[21];MA 等^[22]收集了国内 45 例自闭症患儿的粪便,发现他们肠道微生物的多样性明显低于健康人群,同时也进一步揭示了国内自闭症患儿肠道菌群的特征。同时也有研究指出,自闭症患儿肠道菌群紊乱,乳酸菌科、双歧杆菌科和韦荣球菌科相对丰度较健康人群明显升高,而普雷沃氏菌科的相对丰度明显降低^[23]。上述研究结果表明,通过二代和宏基因组测序等技术,可以发现精神、心理方面的疾病与人体的肠道菌群关系密切,菌群结构的组成改变可能是精神、心理疾病发生的一项重要原因。

关于心理疾病的具体产生原因仍有许多的不确定性,研究者仍在对其发病机制进行多学科的探索,除了已知的遗传、心理和社会环境因素外,会有更多的影响因素进入人们的研究范围,受到人们的重视。

3.2 心理疾病的干预措施和效果 常规的心理疾病治疗方式包括心理卫生辅导和临床治疗,对于由生长发育迟缓而引发的儿童心理问题,还应追本溯源,从根本上解决。朱海燕等^[24]的一项研究报告显示,将生长发育迟缓的儿童分为试验组和对照组,并通过贝利婴幼儿发展量表收集婴幼儿在智力发展、运动发展的指标和身高、体质量的数值。试验组的患儿给予特殊护理,在对照组患儿给予的日常照料、疾病护理的基础上,还给予充足时长的身体互动及情感陪伴。经过 3 个月的实验干预后,试验组婴幼儿群体最高智力发展水平与发展指数均高于对照组;依恋干预对患儿的体质量变化及运动发展水平表现出促进作用。另外,对语言发育迟缓儿童进行语言理解、表达及基础性语言训练,采用汉语儿童语言发育量表评估训练效果。经过自身前后比较,患儿的评分提高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。另有研究表明采用系统化心理干

预后,观察组患儿症状自评量表、抑郁自评量表、焦虑自评量表的各项评分均明显优于对照组,说明此干预措施能够缓解生长发育迟缓患儿的负面情绪,改善其心理障碍^[6]。

4 总 结

儿童生长发育迟缓与心理疾病的产生有着密切的关系,虽然身体生长发育迟缓易于测量和观察,但精神生长发育迟缓及心理疾病往往被忽视。全球儿童孤独症患病率为 3‰~4‰,且发病率逐年增加^[24]。

随着基因检测技术和微生物高通量测序技术的不断发展,有希望通过制订基因检测标准,结合微生物宏基因组的结果,开展对生长发育迟缓和心理疾病的病因诊断及预防策略,尽早地发现患儿,及时对其进行营养补充及心理干预,预防儿童身心疾病的形成,提高患儿生命质量,减少家庭和社会负担。另外,开展特殊护理和教育也是提高智力发育迟缓儿童智力水平和社会适应能力的有效方法,相关部门应该安排专业护理人员、教师进生活园区送教,与患儿进行沟通陪伴,采用集体干预、小组教学和个别化训练的形式,将多种治疗手段有效融合于日常生活中,提高治疗有效性,培养患儿主观能动性和解决实际问题的能力,使患儿乐意并有更多的精力投入现实的、探索性的学习活动中,为适应集体生活,融入社会打下基础。

参考文献

- [1] PEILA C, SPADA E, GIULIANI F, et al. Extrauterine growth restriction: definitions and predictability of outcomes in a cohort of very low birth weight infants or pre-term neonates[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1224.
- [2] 舒菊娟, 张炫化. <34 周早产儿宫外生长发育迟缓发生的相关因素分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(7): 197-199.
- [3] 闫学爽, 吴萍, 肖娜娜, 等. 极低出生体质量儿出院时、出院后 6 个月宫外生长发育迟缓发生情况及影响因素分析[J]. *山东医药*, 2020, 60(2): 62-64.
- [4] 李润洁, 杨颖, 孔琦, 等. 生长激素-胰岛素样生长因子轴与脑瘫生长发育迟缓关系的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(3): 17-18.
- [5] 杨艳. 200 例住院早产儿生长发育迟缓的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [6] 刘会琴. 生长发育迟缓患儿的系统化心理分析与护理干预对策[J]. *护理实践与研究*, 2018, 15(2): 98-100.
- [7] MANNING M, HUDGINS L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendation for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities [J]. *Genet Med*, 2010, 12(11): 742-745.
- [8] LME B, DASS A, ALVARES G, et al. A prospective study of fetal head growth, autistic traits and autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2018, 11(4): 602-612.
- [9] SHUNGIN D, WINKLER T W, CROTEAU-CHONKA D C, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution [J]. *Nature*, 2015, 518(7538): 187-196.
- [10] XU J, BARTOLOME C L, LOW C S, et al. Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases [J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 505-509.
- [11] WANG M Y, CHEN L, CLARK G O, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(11): 4813-4819.
- [12] 孔京慧, 章波, 宋银森. 1 例生长发育迟缓患儿及其父母的染色体全基因组检测分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(47): 85-87.
- [13] 马金元. 3 号环状染色体综合征一例报道[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(9): 45.
- [14] FAN Y S, OUYANG X, PENG J, et al. Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray [J]. *Mol Cytogenet*, 2013, 6(1): 38.
- [15] 孔锐, 戴月娥, 宋媛, 等. 基因 KAT6A 新发突变致发育迟缓伴特殊面容 1 例及文献回顾[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(4): 461-462.
- [16] COOPER G M, COE B P, GIRIRAJAN S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 838-846.
- [17] MALCOLM S. Microdeletion and microduplication syndromes [J]. *Prenat Diagn*, 1996, 16(13): 1213-1219.
- [18] 姜楠, 俞冬熠. 多重连接探针扩增技术在病因不明生长发育迟缓/智力低下患儿诊断中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(12): 10-12.
- [19] 徐素华, 杨琳, 吴冰冰, 等. 疑似遗传代谢病的高危新生儿行质谱检测与高通量测序检测诊断准确性研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(1): 1-7.
- [20] 岳明贤. 幼儿心理健康问题研究 [J]. *学周刊*, 2015, 9(25): 219.
- [21] 罗佳, 金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展 [J]. *科学通报*, 2014, 65(22): 2169-2190.
- [22] MA B, LIANG J, DAI M, et al. Altered gut microbiota in Chinese children with autism spectrum disorders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 40.
- [23] PULIKKAN J, MAJI A, DHAKAN D B, et al. Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders [J]. *Microb Ecol*, 2018, 76(4): 1102-1114.
- [24] 朱海燕, 何彬, 蔡璇璇, 等. 生长发育迟缓儿童综合干预研究报告 [J]. *中国民康医学*, 2015, 28(7): 1-7.

(收稿日期: 2020-04-29 修回日期: 2020-08-25)