维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0300－03

先天性智力低下的病因及发病风险的研究

郭玉萍，彭惠民

(重庆医科大学基础医学院生物学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨与先天性智力低下发病有关的遗传因素。方法:对 840 例先天性智力低下患者进行生化检查、家系分析和细胞遗传学分析。结果:(1)单基因遗传病引起的智力低下 21 例,占 2.50%,其中 AR 病 18 例、AD 病 1 例、XR 病 2 例;(2)染色体异常引起的智力低下 216 例,占 25.71%,其中 Down 综合征 54 例、Fra(X)综合征 138 例、其他染色体异常 24 例;(3)多基因遗传病引起的智力低下 13 例,占 1.55%;(4)原因不明的智力低下 590 例,占 70.24%。结论:先天性智力低下具有复杂的遗传学病因和发病机制,提示遗传和环境因素对智力低下的产生都起着重要的作用。

【关键词】智力低下;单基因遗传病;多基因遗传病;染色体异常

【中国图书分类法分类号】R749.93 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－10－15

A study on pathogenesis and inheritance risk of congenital mental retardation

CUO Yuping, et al

(*Department of Biology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the genetic factors relating to mental retardation (MR). *Methods*: We have analysed 840 cases of congenital mental retardation with biochemistry lab tests, cytogenetic study and family investigation. *Results*: 21 cases were due to monogenic disorders (2.50%); 216 cases were due to chromosomal diseases (25.71%); 13 cases were due to polygenic disorders (1.55%); 590 cases were due to unknown causes (70.24%). *Conclusion*: It suggested that occurrence of mental retardation is related to both genetic factors and environmental factors.

【Key words】Mental retardation; Monogenic disorders; Polygenic disorders; Chromosomal diseases

智力低下(Mental retardation,MR)亦称为精神发育迟缓,是指 18 岁以前由于遗传因素、环境因素和社会心理因素等各种原因引起的中枢神经系统发育受阻,以智力低下作为主要表现的综合征[1]。它是临床上一类发病原因复杂、表现症状多样、智低程度不一的儿童常见疾病,它严重危害儿童身心健康,并影响我国人口素质总体水平的提高,对其进行准确的病因学诊断,是预防先天性智力低下患儿出生的基础,也是有效治疗的前提。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

840 例 MR 患者来自重庆医科大学儿童医院门诊。时间从 1994 年 1 月～2001 年 12 月。年龄从 6 个月～15 岁。

1.2 MR 诊断标准

根据《儿科学》[2]中的标准,0～3 岁采用"Gesell 发育量表"确诊,4～6 岁采用"韦氏学前及初小儿童智能量表"、6～16 岁采用"韦氏儿童智能量表"定性。MR 程度分为轻、中、重三个等级。

1.3 MR 病因分析

1.3.1 病史调查:详细询问患者病史、母亲生育史以及孕期和分娩等情况,排除产时和出生后等各种因素所致的原发性智力损伤。

1.3.2 实验室检查:通过临床的生化、CT 等检查协助诊断某些代谢病或神经管畸形的基因病;进行细胞遗传学分析,即对研究对象(包括患者和染色体异常病例的一级亲属)采取外周血分别进行 1640 培养和 199 培养,常规方法制片,G 显带分析 100 个分裂相,前者用于观察染色体数目、结构畸变,后者用于计数 fraXq27 脆性位点表达,Xq27 表达频率＞1%定为阳性,≤1%定为阴性。

1.3.3 家系分析:详细询问患者(称先证者)的家族发病情况,主要以先证者为核心,重点调查一级亲属患病情况,绘出系谱,进行遗传方式分析。

作者介绍:郭玉萍(1965－),女,讲师,
主要研究方向:医学遗传学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2 结 果

发现先天性智力低下患者 840 例,男性 513 例,占 61.07%,女性 327 例,占 38.93%。MR 病因分类如下(见表 1)。

2.1 单基因遗传病 21 例,占 2.50%,其中 AR 病 18 例,AD 病 1 例,XR 病 2 例,主要有苯丙酮尿症、粘多糖症、半乳糖血症等。一级亲属患病情况见表 2。

2.2 多基因遗传病 13 例,占 1.55%。主要有先天性脑积水、小脑畸形等。一级亲属患病情况见表 2。

2.3 染色体异常 216 例,占 25.71%,可分为三种情况。

2.3.1 Down 综合征 54 例,占 6.43%,包括 21 三体型 42 例、嵌合型 7 例、易位型 5 例。家系分析显示:易位型患者的一级亲属中,有 1 名同胞患病,核型与先证者相同,为 46,XX, -14, +t(14q;21q);有 2 名母亲是易位染色体携带者(包括同胞患病的患者母亲),核型为 45,XX, -14, -21, +t(14q;21q)。另两种类型患者的同胞及双亲未见异常。

2.3.2 Fra(X)综合征 138 例,占 16.43%,男性 117 例,女性 21 例,男:女 = 5.57:1。家系分析显示:一级亲属中有患者 36 人,智低发生率为 10.84%(36/332),其中 21 人,母亲 15 人;母亲中有 54 人为 fraX 阳性者,fraXq27 表达率为 39.13%(54/138),其中 15 人为轻度智低,39 人为表型正常的携带者,此外 21 名同胞患病的母亲均为 fraX 阳性者。父亲未见 fraX 表达。

2.3.3 其他染色体异常 24 例,占 2.86%,其中染色体易位、倒位、缺失等结构畸变 22 例,涉及 5、13、15、18 等常染色体;性染色体数目异常 2 例,核型为 45,X。一级亲属患病情况见表 2。

表 1 MR 的病因及患者人数

病 名	MR 人数			合计	%
	轻	中	重		
单基因遗传病	1	2	18	21	2.50
多基因遗传病		3	10	13	1.55
Down 综合征			54	54	6.43
FraX 综合征	94	32	12	138	16.43
其他染色体异常	2		22	24	2.86
原因不明	380	200	10	590	70.24
合 计	477	237	126	840	100.00

表 2 MR 患者一级亲属患病情况

病 名	一级亲属人数	患者人数	患病率(%)
单基因遗传病	74	12	16.22
多基因遗传病	49	3	6.12
Down 综合征	135	1	0.74
FraX 综合征	332	36*	10.84
其他染色体异常	62		
原因不明	1286	65	5.05

*同胞 21 人,母亲 15 人。

2.4 原因不明(指无明显器质性改变或生化异常)的 MR590 例,占 70.24%。一级亲属患病情况见表 2。

3 讨 论

MR 是影响优生优育的首要疾病,其病因复杂而多样,一般按 MR 形成时期划分为出生前、出生时和出生后。本文 840 例 MR 已排除产时和出生后各种因素所致的智力损伤,因而后两种情况不在本文讨论之列。根据国内外的文献报道,出生前因素所致的 MR 占首位,其中遗传性疾病是造成 MR 的重要原因,它包括染色体畸变引起的 MR 约占 15%~30%,单基因遗传病引起的 MR 约占 5%,由多基因遗传和环境因素引起的 MR 约占 50%以上[3]。本文综合分析 840 例 MR 的发病原因,大致可分为单基因遗传病、多基因遗传病、染色体异常及原因不明四种情况。下面我们分别就上述四类病因进行讨论。

3.1 单基因遗传病与智力低下

研究表明,单基因遗传病引起的智力低下以 AR 为主,且大多为重度智低,约占严重 MR 的 5%~10%[1]。本文通过临床生化检查以及家系分析确诊单基因遗传病引起的智力低下 21 例,其中 AR 病占 18 例,其一级亲属(同胞)患病率为 16.22%,提示该类疾病引起的 MR 复发风险较高,其遗传方式符合单基因病的特点。由于该病目前尚无明确有效的治疗手段,主要措施就是劝其双亲不再生育。当然,引起智力低下的单基因病并非都是家族遗传的,其中部分病例可能系基因突变所致,因而具体分析时,我们应通过详细的病史及家系分析等加以区分,从而准确地估计再发风险。

3.2 染色体异常与智力低下

染色体异常是引起智力低下的主要原因之一。

维普资讯 http://www.cqvip.com

文献报道由染色体异常引起的 MR 约占严重智低的 15% ~ 20%,最高可达 30%[1]。本文对 840 例 MR 的细胞遗传学分析发现染色体异常引起的智低 216 例,占 25.71%,其中有多种染色体改变。

本文发现 Down 综合征 54 例,占 6.43%,均为重度 MR,染色体分析有三种核型(具体见结果)。Down 综合征的再发风险与核型类型和双亲染色体有关,其中以易位型有较高复发风险,对此类患者应检查双亲染色体,若双亲之一为易位染色体携带者,则复发风险>1/4,且还有自然流产的风险,应劝其不再生育。相反,若易位型患者的双亲染色体正常,则表明该易位型系配子形成过程中新发生的,而后种情况与 Down 综合征的另两种类型,复发风险很低,而与母亲生育年龄较大、孕期不良因素接触等有关。因而对孕妇进行必要的孕期指导、产前诊断也是防止智低儿出生、提高优生优育率的重要手段。

本文还发现 22 例常染色体结构畸变及 2 例 Turner'综合征引起的智力低下。家系分析显示患者同胞中未见智力低下者,且双亲染色体均正常,提示这类染色体异常可能系配子形成过程中新发生的,表明再发风险极低。

Fra(X)综合征是一种 X 连锁遗传的智力低下,在先天性智力低下患者中,其发生率仅次于 Down 综合征[4]。近年来由于对该病的重视以及检查手段的提高,被确诊为 Fra(X)综合征的轻度智低患者增多。临床上本征以男性为主,在男性群体中的发生率约为 0.19% ~0.92%,但女性杂合子的频率却高达 0.2%,其中约 35%可伴轻度智力低下[4]。本文发现 Fra(X)综合征 138 例,占 16.43%,且轻度 MR 占较大比例,其中男性占绝大多数。患者一级亲属的智低发生率为 10.84%(36/332),提示 Fra(X)综合征有较高复发风险;细胞遗传学分析显示母亲的 fraXq27 阳性表达率高达 39.13%(54/138),结果还提示母亲为 fraXq27 阳性表达的患者同胞再发风险较 fraXq27 阴性表达母亲的要高。从该病发病特点提示,本征的遗传方式较为符合 X 连锁不完全显性遗传。近年来分子遗传学的研究表明,本征与一种 DNA 动态突变的遗传现象有关,该理论认为不同性别的表达差异与 Xq27 位点内不稳定区域中$(CGG)_n$重复片段在亲子代不同性别传递的动态变异有关[5]。因而 Fra(X)综合征的准确诊断及复发风险的估计应结合详尽的临床观察、细胞遗传学以及分子遗传学等多种方法进行综合分析。

3.3 多基因遗传与智力低下

智力低下的病因中,多基因遗传是一个重要因素。大量研究表明,与多基因遗传有关的智力低下可分为两类情况[1]。一类是伴有明显器质性改变或生化异常的多基因遗传病引起的 MR,如本文中的大脑积水、小脑畸形等,多为中 ~ 重度,常伴有其他临床症状。此类疾病有一定复发风险,其再发风险与亲属级别、遗传度、患者人数及病情轻重等因素有关。本文发现此类多基因病 13 例,一级亲属中有患者 3 人,提示该类疾病存在一定的复发风险,但复发风险率低于单基因病。另一类是指不伴有明显器质性改变或其他症状的智力低下,多为轻型。一般认为此类智低多属于多基因遗传。研究表明,人的智能发育是由多基因控制的,智力是一个受遗传因素和环境因素双重影响的数量性状,人群中智力程度的高低呈符合多基因遗传的正态分布曲线。本文除上述 250 例有明显原因的智力低下外,还发现 590 例原因不明的 MR,此类患者除智低外,通常无其他明显症状。其一级亲属的智低发生率为 5.05%(65/1286),提示这部分先天性智力低下的形成有遗传因素的作用,但从其一级亲属患病率明显低于单基因病的亲属患病率(16.22%),而接近多基因病的亲属患病率(6.12%),进一步提示这部分智力低下更可能属于多基因遗传方式,是遗传性智力缺陷和社会、环境等因素共同影响的结果,它的遗传风险率应结合遗传、社会、环境等多种因素综合考虑。

参 考 文 献

[1] 王培林,主编. 遗传病学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2000:551 - 724.

[2] 左启华,主编. 儿科学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,1995:20 - 23.

[3] 严仁英,主编. 实用优生学[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:114.

[4] 王培林,主编. 遗传病学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2000:927,348.

[5] 胡冬贵,黎 青. FMR - 1 基因分子遗传学研究进展[J]. 国外医学遗传学分册,1997:20(4):202.