

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.22.017  
文章编号: 1005-8982 (2023) 22-0094-07

临床研究·论著

## 不明原因散发性全面发育迟缓儿童遗传因素 预测表的制订及临床应用\*

张峰<sup>1</sup>, 周笑涵<sup>1</sup>, 黄金容<sup>1</sup>, 罗琼<sup>1</sup>, 龚强<sup>2</sup>

(1. 赣州市妇幼保健院 儿童神经康复科, 江西 赣州 341000;  
2. 长沙金域医学检验实验室有限公司, 湖南 长沙 410006)

**摘要: 目的** 通过分析散发性不明原因全面发育迟缓(GDD)患儿的临床特征, 制订该类患儿的遗传因素风险预测表, 以助于筛选需要进一步进行遗传学检测的患儿, 缩短病因学诊断流程。**方法** 选取2019年6月—2022年6月在赣州市妇幼保健院儿童神经康复科就诊的散发性不明原因GDD患儿396例。依据基因测序结果将检测结果阳性的患儿归为阳性组(130例), 检测结果阴性的患儿归为阴性组(266例)。通过回顾性分析25项临床特征的组间差异, 制订遗传因素风险预测表, 并使用受试者工作特征(ROC)曲线评估该量表预测患儿基因诊断阳性率的效能。**结果** 阳性组与阴性组患儿父亲高龄生育、MRI提示结构畸形、癫痫、毛发异常、头围异常、颅骨外观异常、皮肤异常、眼外观异常或畸形、鼻梁外观异常或畸形、耳廓畸形或耳位异常、下颌畸形、牙齿异常、出生低张力、非智力因素合并症比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 依据综合筛选, 将19个条目归类至双亲因素、异常面容、器官畸形、非智力因素合并症、异常头颅MRI改变5个项目作为最终量表条目, 制订遗传因素风险预测表。ROC曲线结果提示量表曲线下面积为0.707, 最佳截断值为3分, 敏感性为60.8%(95% CI: 0.518, 0.691), 特异性为75.6%(95% CI: 0.699, 0.805)。**结论** 不明原因GDD儿童遗传因素风险预测表可以根据临床特征预测不明原因GDD儿童基因检测结果的阳性概率, 加快病因学诊断流程, 为后续诊疗决策提供参考, 具有临床应用价值。

**关键词:** 全面发育迟缓; 遗传; 量表; 病因学诊断

**中图分类号:** R749.94

**文献标识码:** A

## Development and clinical application of a genetic risk scale for children with sporadic unexplained global developmental delay\*

Zhang Feng<sup>1</sup>, Zhou Xiao-han<sup>1</sup>, Huang Jin-rong<sup>1</sup>, Luo Qiong<sup>1</sup>, Gong Qiang<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatric Neurological Rehabilitation, Ganzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Changsha Jinyu Medical Laboratory Co., Ltd., Changsha, Hunan 410006, China)

**Abstract: Objective** To analyze the clinical characteristics of children with sporadic unexplained global developmental delay (GDD) and to develop a genetic risk scale to assist in screening cases requiring further genetic tests to facilitate the process of etiological diagnosis. **Methods** This study analyzed 396 children with sporadic unexplained GDD in the Department of Pediatric Neurological Rehabilitation of Ganzhou Maternal and Child Health Care Hospital from June 2019 to June 2022. According to the results of gene sequencing, 130 children were included in the positive group and 266 children were included in the control group. Through retrospective analysis of 25 clinical characteristics between the groups, a genetic risk scale was developed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of the scale in predicting the positive rate of genetic diagnosis in

收稿日期: 2023-06-19

\* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(No: 20204662); 湖南省创新创业技术投资项目(No: 2019GK5019)

children. **Results** The two groups differed in clinical features including advanced paternal age, fetal abnormalities on MRI, epilepsy, paratrachosis, abnormal head circumference, abnormal appearance of the skull, abnormal skin, abnormal appearance or malformation of the eye, abnormal appearance or malformation of the nasal bridge, malformation of the auricle or abnormal ear position, malformation of the lower jaw, dental abnormalities, hypotonia at birth and non-intellectual disability ( $P < 0.05$ ). Based on comprehensive analysis, 19 items involving parental factors, abnormal facial features, organ malformations, non-intellectual disability, and skull abnormalities on MRI were eventually included to establish a genetic risk scale. The ROC curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) of the scale for predicting positive findings in genetic tests was 0.707, with an optimal cutoff of 3 points, a sensitivity of 60.8% (95% CI: 0.518, 0.691), and a specificity of 75.6% (95% CI: 0.699, 0.805). **Conclusions** The genetic risk scale established in our study may predict the positive rate of the genetic tests for children with unexplained GDD based on clinical characteristics. It not only facilitates the process of etiological diagnosis but also provides a basis for subsequent decision-making of diagnosis and treatment, and therefore is of great value for being applied in clinical practice.

**Keywords:** global developmental delay; genetics; scale; etiological diagnosis

全面发育迟缓(global developmental delay, GDD)指年龄 $< 5$ 岁,存在 $\geq 2$ 个能区没有达到预期发育标志,且无法接受系统性智力功能评估的儿童<sup>[1]</sup>。GDD的病因诊断流程较为复杂,多数与遗传因素有关。尽管多数研究指出,在没有明确病因诊断线索时,拷贝数变异(copy number variation, CNV)检测可以作为GDD的一线病因学诊断方法<sup>[2-3]</sup>,但GDD儿童临床症状复杂多样且有遗传异质性,临床医师在分析其遗传病因时多依靠临床经验,主观性较强,目前尚无简单易行的方法对其遗传学病因的概率进行快速判断,没有统一的量化标准<sup>[4]</sup>。本研究旨在通过分析GDD患儿的遗传学临床特征,制订不明原因GDD患儿遗传因素风险预测表,以量化分值的方式帮助临床医师,尤其是非神经遗传专科医师,快速筛选出需要进一步进行遗传学检测的患儿,缩短病因学诊断流程,避免重复检查或漏诊。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取2019年6月—2022年6月在赣州市妇幼保健院儿童神经康复科就诊的散发性不明原因GDD患儿396例。依据基因测序结果将检测结果阳性的患儿归为阳性组(130例),检测结果阴性的患儿归为阴性组(266例)。阳性组男性84例,女性46例;中位数月龄18(8, 50)个月。阴性组男性191例,女性75例;中位数月龄22(9, 49)个月。两组患儿性别、月龄比较,差异均无统计学意义( $P < 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理审查委员会批准,

患儿家属签署同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合GDD诊断标准<sup>[1]</sup>;②依据《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》<sup>[1]</sup>常规非遗传学检查仍无法明确病因学诊断的GDD患儿;③依据《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》<sup>[1]</sup>中诊断程序进行遗传学检测。

**1.2.2 排除标准** ①依据上述专家共识,经家族史、体格检查、临床非遗传学辅助检查即可明确病因学诊断的患儿;②孕期及围生期病史不明,或儿童遗传背景不清晰的患儿;③患儿正在接受基因治疗或其他因素导致遗传物质改变的因素;④既往已经在产前诊断筛查或常规核型分析中明确诊断的患儿。

### 1.3 方法

**1.3.1 不明原因GDD患儿遗传因素风险预测表的编制方法** 查阅不明原因发育迟缓病因学研究相关文献<sup>[5-7]</sup>,结合临床专家意见初步将25项GDD患儿可能存在的临床特征作为相关因素纳入量表条目池<sup>[8]</sup>。依据经典测量理论(classical test theory, CTT)区分度分析法及逐步回归法进行量表条目筛选<sup>[9]</sup>。将患儿的基因检测结果作为因变量,再将收集的25项临床特征作为自变量,先对比各项条目在阳性组和阴性组间的差异,结合文献分析及专家经验,确定本量表的入选条目。将其中差异有统计学意义的条目纳入Logistic回归模型,进一步分析各条目预测阳性基因结果的能力,据此对各项条目进行

赋分,制作不明原因 GDD 患儿遗传因素风险预测表。遗传因素风险预测表用于对所有入选患儿进行复测,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析本量表预测患儿基因诊断的能力,并计算最佳截断值<sup>[10]</sup>,同时得出对应的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,评估本量表应用于临床 GDD 诊断流程的实用价值。

**1.3.2 基因测序方法** 采集患者及其父母外周血各 3 mL 置于抗凝管。使用血液基因组柱式中量提取试剂盒(中国康为世纪生物科技股份有限公司)提取基因组 DNA,用 Qubit 2.0 型荧光计、0.8% 琼脂糖凝胶电泳对 DNA 样本进行质检。使用 xGen® Exome Research Panel v1.0 捕获探针(美国 IDT 公司,)与基因组 DNA 文库序列进行液体杂交,将目标区域 DNA 片段进行富集,构建全外显子文库。二代测序在 NovaSeq 6000 测序仪(美国 Illumina 公司)上进行高通量测序,目标序列测序覆盖率  $\geq 99\%$ 。CNV-seq 分析使用患者 2 mL 外周血标本,经基因组片段化、末端补平修复、3'-端腺苷化和加多聚 A 接头后,经 4~6 轮连接介导聚合酶链反应扩增,建立全基因组文库。高通量测序在 NovaSeq 6000 测序仪上完成,使用 BWA 软件包,将测序序列与 Ensemble 参考基因组 GRCh37/hg19 进行比对。变异致病性使用美国医学遗传学临床实践指南分级<sup>[11]</sup>,最后由临床医师确认报告结果。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,比较用秩和检验;计数资料以率(%)表示,比较用 Fisher 确切概率法;影响因素的分析用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制 ROC 曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床特征分析及量表条目筛选

阳性组与阴性组患儿父亲高龄生育、MRI 提示结构畸形、癫痫、毛发异常、头围异常、颅骨外观异常、皮肤异常、眼外观异常或畸形、鼻梁外观异常或畸形、耳廓畸形或耳位异常、下颌畸形、牙齿异常、出生低张力、非智力因素合并症比较,差异均有统计学意义(P < 0.05)。两组患儿母亲高龄生育、父母不良生活史、不明原因流产史、辅助生殖、早产、孕期及围生期异常史、孤独症谱系障碍、口腔或腭弓畸形、生殖器外观异常、肢体畸形、器官畸形比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。经文献检索提示肢体畸形、器官畸形高度提示遗传性病因<sup>[12]</sup>,结合专家经验,仍将其保留。最终将父母不良生活史、不明原因流产史、辅助生殖、早产、孕期及围生期异常史、孤独症谱系障碍 6 项条目从量表中剔除。将剩余的 19 个项目确定为最终量表条目。见表 1。

表 1 阳性组与阴性组患儿临床特征比较 例(%)

组别	n	父亲高龄生育	母亲高龄生育	父母不良生活史	不明原因流产史	辅助生殖	早产	孕期及围生期异常史	MRI 提示脑结构畸形
阳性组	130	24(18.4)	14(10.8)	21(16.1)	0(0.0)	1(0.7)	4(3.0)	7(5.3)	40(30.7)
阴性组	266	22(8.2)	19(7.1)	25(9.3)	7(2.6)	0(0.0)	4(1.5)	18(6.7)	32(12.0)
P 值		0.004	0.247	0.065	0.177	0.328	0.447	0.666	0.000

组别	孤独症谱系障碍	癫痫	毛发异常	头围		颅骨外观异常	皮肤异常	眼外观异常或畸形	鼻梁外观异常或畸形
				偏小	偏大				
阳性组	4(3.0)	16(12.3)	18(13.8)	19(14.6)	70(53.8)	15(11.5)	16(12.3)	21(16.1)	24(18.4)
阴性组	4(1.5)	15(5.6)	10(3.7)	11(4.1)	206(77.4)	8(3.0)	9(3.3)	11(4.1)	7(2.6)
P 值	0.447	0.028	0.001	0.000		0.001	0.001	0.000	0.000

组别	耳廓畸形或耳位异常	下颌畸形	牙齿异常	口腔或腭弓畸形	生殖器外观异常	出生低张力	肢体畸形	非智力因素合并症	器官畸形
阳性组	26(20.0)	12(9.2)	3(2.3)	3(2.3)	2(1.5)	31(23.8)	0(0.0)	41(31.5)	8(6.1)
阴性组	6(2.2)	8(3.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	26(9.7)	0(0.0)	22(8.2)	7(2.6)
P 值	0.000	0.013	0.035	0.106	0.107	0.000	-	0.000	0.097

## 2.2 量表条目整理

以基因检测结果为因变量(阳性组=1,阴性组=2),以假设检验中差异有统计学意义(以 $P<0.20$ )的指标即父亲高龄生育、父母不良生活史、不明原因流产史、MRI提示脑结构畸形、毛发异常、头围异常(头围无异常=0,头围偏小=1,头围偏大=2)、颅骨外观异常、皮肤异常、眼外观异常或畸形、鼻梁外观异常或畸形、耳廓畸形或耳位异常、下颌畸形、口腔或腭弓畸形、生殖器外观异常、出生低张力、非智力因素合并症、器官畸形为自变量(除头围外各自变量无异常赋值为0,有异常赋值为1),进行多因素逐步Logistics回归分析(引入水准是0.05,剔除水准是0.10),结果显示:鼻梁外观异常或畸形[ $\hat{OR}=5.272$ (95% CI: 1.007, 27.607)]、耳廓畸形或耳位异常[ $\hat{OR}=6.987$ (95% CI: 1.555, 31.383)]及非智力因素合并症[ $\hat{OR}=3.826$ (95% CI: 1.884, 7.771)]均为GDD患儿遗传学检测阳性预测因素( $P<0.05$ )。见表2。

依据以上统计学分析,结合相关文献及专家经验,笔者将最终保留的条目合并整理为5大类条目(双亲因素、异常面容、器官畸形、非智力因素合并症、异常头颅MRI改变)作为最终量表条目。依据GDD基因测序指南<sup>[13]</sup>,将阳性家族史、既往产前诊断遗传学筛查阳性、具有典型的面容及临床症状作为独立危险因素。依据Logistics回归分析,将鼻梁及鼻翼畸形(包括鼻梁扁平)、耳廓畸形或耳位异常、非智力因素合并症3项差异有统计学意义的项目赋值2分,鉴于鼻梁畸形与耳廓畸形的高权重值,将单独列出,各赋值2分。文献报道,不明原因GDD儿童神经发育障碍或脑结构畸形MRI改变高度提示遗传性病因,因此赋值2分<sup>[14-15]</sup>。除鼻梁与耳廓畸形的其他外观异常,每项赋值1分,最高2分。不明原因GDD患儿遗传因素风险预测表的最终版本见表3。

表2 不明原因GDD患儿遗传风险预测因素的多因素逐步Logistic回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
鼻梁外观异常或畸形	1.662	0.845	3.873	0.049	5.272	1.007	27.607
耳廓畸形或耳位异常	1.944	0.766	6.433	0.011	6.987	1.555	31.383
非智力因素合并症	1.342	0.362	13.773	0.000	3.826	1.884	7.771
常量	-1.322	0.387	11.689	0.001	0.267	-	-

表3 不明原因GDD患儿遗传因素风险预测表

序号	项目名称	评分内容	分值
0	独立危险因素	阳性家族史 既往产前诊断遗传学筛查阳性 具有典型的面容及临床症状	
1	双亲因素	父母高龄生育( $\geq 35$ 岁)	2分
2	异常面容	耳廓畸形、耳位异常及鼻梁畸形 除第2项以外的其他外观异常	每项2分,最高4分 每项1分,最高2分
3	器官畸形	肢体畸形或脏器畸形、口腔或腭弓畸形、生殖器外观异常	2分
4	非智力因素合并症	运动障碍、癫痫、心律失常、出生低张力、矮小身材等	每项合并症2分,最高4分
5	异常头颅MRI改变	神经发育障碍或脑结构畸形	2分

## 2.3 不明原因GDD患儿遗传因素风险预测表最佳截断值

对396例PDD患儿信息使用本量表进行复测,以基因检测结果为因变量(阴性组=2,阳性组=1),

以患儿量表分数为自变量,绘制ROC曲线,分析本量表预测患儿基因诊断的效能,并计算最佳截断值,结果显示曲线下面积(area under curve, AUC)为0.707(95% CI: 0.649, 0.765)。见图1。

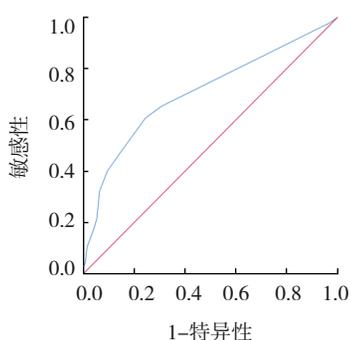


图1 遗传因素风险预测表预测PDD患儿的ROC曲线

计算约登指数后得出最佳截断值为 2.5 分,但由于量表实际赋值均为整数,可认为最佳截断值为 3 分,其所对应的敏感性为 60.8% (95% CI: 0.518, 0.691),特异性为 75.6% (95% CI: 0.699, 0.805)。其他最佳截断值对应的各项统计值见表 4。

表 4 不同最佳截断值及量表分数对应的统计值

最佳截断值	实际量表分数	敏感性/%	特异性/%	阳性预测值	阴性预测值
-1.0分	≥ 0	100.0	0.0	0.328	-
0.5分	≥ 1	97.7	3.4	0.330	0.750
1.5分	≥ 2	65.4	69.2	0.508	0.803
2.5分	≥ 3	60.8	75.6	0.548	0.797
3.5分	≥ 4	46.9	85.7	0.616	0.767
4.5分	≥ 5	4.0	90.6	0.675	0.755
5.5分	≥ 6	32.3	93.6	0.717	0.738
6.5分	≥ 7	21.5	94.7	0.666	0.711
7.5分	≥ 8	17.7	95.9	0.676	0.704
8.5分	≥ 9	11.5	98.1	0.750	0.694
9.5分	≥ 10	10.8	98.5	0.777	0.693
11.0分	≥ 11	4.6	99.2	0.750	0.680
12.5分	≥ 13	3.1	99.6	0.800	0.677
13.5分	≥ 14	3.1	100.0	1.000	0.678
15.0分	≥ 15	0.8	100.0	1.000	0.673
17.0分	≥ 17	0.0	100.0	-	0.671

### 3 讨论

GDD为暂时性诊断,在年龄>5岁时,如达到智力低下诊断标准应该修正诊断。一些轻度发育迟缓的儿童通过适当的支持性措施,5岁前可能进步至正常功能范围而不再符合智力障碍的诊断标准<sup>[6]</sup>。对GDD儿童进行准确的病因学诊断是临床进行有效康复治疗的前提,能最大限度地减轻患儿

功能障碍程度,改善预后<sup>[6,17]</sup>。由于GDD儿童病因的多样性,诊断流程较为复杂,临床医师在诊断过程中常常在时间成本和经济成本的选择中难以抉择<sup>[6]</sup>。文献报道,GDD儿童遗传因素病因占30%~50%<sup>[18]</sup>。在决定是否需要进行遗传学检测时,家长通常希望医师能针对孩子检测结果阳性率给出准确的估值。本研究通过简单的量表评分就能直观地提供量化数据,同时整合了遗传病因GDD患儿的临床特征,以方便临床医师辨识,并明确各项特征的权重,为临床医师对患儿是否需要遗传学检测提供决策参考,从而缩短GDD儿童的诊断时间,也能帮助家长理解患儿病情,提高诊疗依从性。

当患儿得分为1分时,此时阳性预测值为0.330,即患儿只有33%的概率基因检测结果为阳性;当患儿得分为3分时,患儿为真阳性的可能性为54.8%;而当患儿得分为9分和>14分时,患儿为真阳性的概率分别达到75%和100%。

有研究报道,通过CMA和WES对GDD儿童进行病因学诊断的阳性率为60.7%,ID合并运动障碍的阳性诊断率可达100%<sup>[9]</sup>,目前多个GDD诊疗指南的病因诊断流程均推荐CMA作为一线检测手段<sup>[1,15,20]</sup>,如仍无法明确诊断再选择二代测序的相关检测方法。但各项指南均推荐在临床特征具有特异指向性的情况下,如阳性家族史、既往产前诊断遗传学筛查阳性、具有典型的面容及临床症状,应针对其进行特异性遗传学检测。因本量表的制订主要是为了解决无临床线索GDD患儿的遗传学风险预测,故此将以上因素视为独立危险因素,推荐直接对其进行相对应的遗传学检测,而并未进行风险测序评分。

本研究在进行各项临床特征统计时,多因素逐步Logistic回归分析提示只有鼻梁及鼻翼畸形(包括鼻梁扁平)、耳廓畸形或耳位异常、非智力因素合并症3项有统计学意义,虽然鼻梁畸形与耳廓畸形同属器官畸形,鉴于其高权重值,将其单独列出。母亲高龄生育在初始统计学分析时差异无统计学意义,但回顾样本数据发现,高龄母亲与高龄父亲的伴随关系呈高度一致性,与文献报道一致<sup>[21]</sup>。因此,本研究将父母高龄均作为危险因素纳入统计范畴。不明原因流产史虽然有统计学意义,但只发生在阴性组,属于阴性指标,因此并未纳入预测指标。父

母不良生活史、辅助生殖、早产、孕期及围生期异常史的影响因素众多,难以用单一遗传因素进行解释。依据现有研究证据,孤独症谱系障碍的病因系多基因病的可能性大,且与环境因素有关。加之以上因素在两组间比较差异均无统计学意义,因此将以上因素排除,不作为遗传风险因素的预测指标。最终,本研究选定了5项指标作为GDD遗传风险预测的最终量表条目,分别是双亲因素、异常面容、器官畸形、非智力因素合并症及异常头颅MRI改变。

目前涉及GDD的已知遗传综合征有300多种,尽管遗传学测序技术有了明显的提升,但仍有多种疾病涉及多基因及其他环境因素而无法明确具体病因<sup>[22]</sup>。de VRIES等<sup>[23]</sup>试图通过量表筛查的方法来帮助临床医师识别脆性X综合征,该量表将家族史、皮肤、耳朵、面容、关节、睾丸及人格症状7项指标进行评分,得分越高脆性X综合征的可能性越大。该筛查量表的使用使得脆性X的识别更为简单,准确率也更高<sup>[23]</sup>。本研究涉及的量表涵盖了该量表的内容,依据其评分标准进行遗传学风险预测评分,除外家族史独立危险因素,具备所有脆性X综合征特征的患者得分在8分,提示具有95%的遗传学病因风险,两者均具有预测其遗传学病因风险的价值,结论一致。de VRIES等<sup>[24]</sup>在后期又制作了一份亚端粒重排患者检视表,该量表将智能落后家族史、宫内发育迟缓、生后发育迟缓、头围、矮身材、面部畸形及其他脏器畸形作为评分指标,评分最佳截断值为6分;该量表同样可以提高疾病的临床识别率及准确率。在除外独立危险因素族史的情况下,依据该量表评分指标进行不明原因全面发育落后遗传风险量表评分,亚端粒重排患者得分为10分,提示具有97.7%的遗传学病因风险,两者结论一致。但与本研究量表相似,de VRIES等<sup>[23-24]</sup>设计的2个量表也存在随分值增加特异性升高,但敏感性下降的问题。

作为一项风险提示作用的量表,本量表仍然存在许多不足<sup>[25]</sup>。由于本研究涉及的样本是在排查非遗传性病因后仍无法明确病因的GDD儿童样本。因此,本研究提供的遗传因素风险预测量表并不能作为独立遗传学检测参考依据,无法替代医师的临床判断。尽管国内学者认为遗传性因素占多数,但对于遗传学风险均基于临床经验总结,尚无量化指

标<sup>[26-27]</sup>。在临床上仍然无法通过快速量表化筛查出病因学结论<sup>[28]</sup>,本研究对GDD儿童病因学筛查提供了一种新思路,具有一定创新性。

尽管本研究提供的量表AUC为0.707,但在进行最佳截断值计算时,无论取哪一个分值作为预测阈值,均不能同时取得较为满意的敏感性和特异性。本研究通过约登指数计算得出GDD遗传风险检查表的最佳截断值为 $\geq 3$ 分,其敏感性为60.8%,特异性为75.6%,这将会漏诊约39.2%的真阳性患儿,并误诊24.4%的真阴性患儿。而将阈值设为 $\geq 1$ 分时,虽然敏感性达97.7%,几乎不会漏诊,但同时量表也会将绝大多数(96.6%)真阴性的患儿预测为假阳性,使量表基本失去了筛选的作用,故仍有待进一步完善及修正。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组,中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(11): 806-810.
- [2] O'BYRNE J J, LYNCH S A, TREACY E P, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations[J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(1): 241-248.
- [3] MITHYANTHA R, KNEEN R, MCCANN E, et al. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(11): 1071-1076.
- [4] 吴海荣,李琳,马祎楠,等. 染色体微阵列分析技术对智力障碍或全面发育迟缓患儿遗传学病因的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(3): 224-228.
- [5] 刘思雅. 苏州地区全面发育迟缓的临床特征及高危因素分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [6] 王静,刘芸,黄浩宇,等. 不明原因发育迟缓/精神发育迟缓儿童基因检测结果研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(8): 933-938.
- [7] 易昕,童光磊,李红,等. 安徽省0~14岁智力障碍/发育迟缓儿童的发生率调查及高危因素分析[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(5): 1083-1086.
- [8] DEVELLIS R F. 量表编制: 理论与应用[M]. 魏勇刚,席仲恩,龙长权,译. 第2版. 重庆: 重庆大学出版社, 2010.
- [9] 茅范贞,韩耀风,方亚. 量表条目的统计学筛选方法研究进展[J]. 现代预防医学, 2015, 42(1): 3.
- [10] LIN S L, MA Y Y, ZOU H D. Enhanced Youden's index with net benefit: a feasible approach for optimal-threshold determination in shared decision making[J]. J Eval Clin Pract, 2020, 26(2): 551-558.
- [11] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus

- recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [12] 李欣泽, 刘国辉, 刘敏, 等. 全外显子测序在肢体畸形胎儿基因检测中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(11): 1586-1589.
- [13] FLORE L A, MILUNSKY J M. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2012, 19(4): 173-180.
- [14] SUN H M, LI Q Y, XIAO R Y, et al. A structural MRI study of global developmental delay in infants (<2 years old)[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 952405.
- [15] 李林, 赵建设, 高在芬, 等. 表观弥散系数在2~12岁常规颅脑MRI正常的智力障碍/全面发育迟缓患儿中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(6): 541-546.
- [16] JUNEJA M, GUPTA A, SAIRAM S, et al. Diagnosis and management of global development delay: consensus guidelines of growth, development and behavioral pediatrics chapter, neurology chapter and neurodevelopment pediatrics chapter of the Indian academy of pediatrics[J]. *Indian Pediatr*, 2022, 59(5): 401-415.
- [17] 中国优生优育协会婴幼儿发育专业委员会. 高危新生儿行为神经发育早期干预专家共识[J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(3): 233-236.
- [18] LIN L L, ZHANG Y, PAN H, et al. Clinical and genetic characteristics and prenatal diagnosis of patients presented GDD/ID with rare monogenic causes[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 317.
- [19] CHEN J S, YU W H, TSAI M C, et al. Comorbidities associated with genetic abnormalities in children with intellectual disability[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6563.
- [20] BÉLANGER S A, CARON J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability[J]. *Paediatr Child Health*, 2018, 23(6): 403-419.
- [21] 袁雪, 张欣. 二孩政策下父母生育年龄对于儿童发育短期和长期影响因素分析[J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(5): 524-528.
- [22] INNES A M, LYNCH D C. Fifty years of recognizable patterns of human malformation: Insights and opportunities[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(9): 2653-2669.
- [23] de VRIES B B, MOHKAMSING S, van den OUWELAND A M, et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The collaborative fragile X study group[J]. *J Med Genet*, 1999, 36(6): 467-470.
- [24] de VRIES B B, WHITE S M, KNIGHT S J, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist[J]. *J Med Genet*, 2001, 38(3): 145-150.
- [25] 朴永馨. 特殊教育辞典[M]. 第3版. 北京: 华夏出版社, 2014: 3-5.
- [26] 普蕊. 0~6岁儿童神经心理发育量表在儿童智力障碍诊断中的临床应用[J]. *中国保健营养*, 2020, 30(25): 89-90.
- [27] 朱红敏, 袁纯辉, 刘智胜. 儿童神经发育障碍疾病研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(1): 91-97.
- [28] 杜丽君, 樊海珍, 贾利芳, 等. 儿童智力障碍/发育迟缓病因学探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(18): 3449-3452.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 张峰, 周笑涵, 黄金容, 等. 不明原因散发性全面发育迟缓儿童遗传因素预测表的制订及临床应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(22): 94-100.

**Cite this article as:** ZHANG F, ZHOU X H, HUANG J R, et al. Development and clinical application of a genetic risk scale for children with sporadic unexplained global developmental delay[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(22): 94-100.