

## • 指南与共识 •

## 脆性 X 综合征的临床实践指南

中国医师协会医学遗传医师分会临床遗传学组

中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组

执笔:段然慧 李光旭 席惠 彭莹 郭玲仟

通信作者:郭玲仟,Email:wulingqian@sklmg.edu.cn

**【摘要】** 脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)是导致遗传性智力障碍和孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)最常见的单基因病。超过 99% 的 FXS 都是由 *FMR1* 基因 5' 非翻译区 CGG 重复的扩增动态突变所致,临床上表现为不同程度的认知功能障碍,伴有特殊面容、行为及心理异常。对 *FMR1* 基因进行检测能够尽快明确病因、及早干预并指导家系成员再生育。本指南结合了国内外的相关研究和指南共识,总结了 FXS 相关的遗传学知识和临床处置要点,期望能为临床工作者提供帮助,以促进 FXS 的规范诊断、治疗和预防。

**【关键词】** CGG 重复扩增; *FMR1* 基因; 遗传咨询; 实践指南

**基金项目:** 湖南省出生缺陷协同防治科技重大专项(2019SK1010); 国家重点研发项目(生殖健康及重大缺陷防控研究专项)(2021YFC1005305)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220819-00564

**Clinical practice guidelines for Fragile X syndrome** Clinical Genetics Group, Medical Geneticist Branch, Chinese Medical Doctor Association; Clinical Genetics Group, Medical Genetics Branch, Chinese Medical Association; Genetic Disease Prevention and Control Group, Professional Committee for Birth Defect Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association

Duan Ranhui, Li Guangxu, Xi Hui, Peng Ying, Wu Lingqian

Corresponding author: Wu Lingqian, Email: wulingqian@sklmg.edu.cn

**【Abstract】** Fragile X syndrome (FXS) is the most common monogenic form of inherited intellectual disability and autism spectrum disorder (ASD). More than 99% of individuals with FXS are caused by the unstable expansion of CGG repeats located within the 5'-untranslated region of the *FMR1* gene. The clinical features of FXS include various degrees of cognitive deficit, physical, behavioral and psychiatric problems. Early treatment and prevention from having further affected children can be guided by molecular genetic testing of the *FMR1* gene. The following guideline has combined the relevant research, guidelines and consensus worldwide, and summarized the genetic knowledge and clinical treatment for FXS in order to achieve a standardized diagnosis, treatment and prevention for patients and families affected by this disease.

**【Key words】** CGG repeat expansion; *FMR1* gene; Genetic counseling; Practice guideline

**Fund program:** Hunan Provincial Key Program for Coordinated Prevention and Treatment of Birth Defects (2019SK1010); National Key Research and Development Program of China (2021YFC1005305)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220819-00564

## 1 简介

### 1.1 遗传方式

脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)是导致遗传性智力障碍和孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)最常见的单基因病<sup>[1]</sup>,其中超过 99% 是由 X 染色体上的脆性 X 信使核糖核蛋白 1 基因(fragile X messenger ribonucleoprotein 1, *FMR1*)

(OMIM \* 309550)的 CGG 重复扩增和异常甲基化、导致编码蛋白 FMRP 缺失所致<sup>[2]</sup>,其余则是由 *FMR1* 的点突变或缺失突变所致,呈 X 连锁不完全显性遗传。

### 1.2 临床表现

根据 *FMR1* CGG 重复的范围, FMR 又分为正常型、中间型、前突变和全突变等 4 种类型<sup>[3]</sup>。突变类型将决定致病机制,导致完全不同的疾病类型,包括

FXS、脆性 X 相关震颤/共济失调综合征 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS)<sup>[4]</sup> 和脆性 X 相关的原发性卵巢功能不全 (fragile X-associated primary ovary insufficiency, FXPOI)<sup>[5]</sup> (表 1)。

**1.2.1 FXS** 99% 以上的全突变男性为 FXS 患者, 表现为不同程度的智力障碍, 其外貌特征在早幼儿期仅表现为巨头、前额隆起; 青春期前可见特殊面容, 包括大耳和/或招风耳、长脸、前额和/或下颌突出、牙齿不齐、癫痫 (4 ~ 10 岁发病, 不频繁, 易治疗); 青春期之后可见大睾丸、斜视与轻度结缔组织发育不良, 如扁平足、高腭穹、关节高度松弛和二尖瓣脱垂等。行为表现包括注意力缺陷与多动障碍、焦虑、语言障碍、目光回避、拍手咬手等重复刻板行为以及触觉障碍等孤独症样行为<sup>[6-7]</sup>。30% ~ 60% 的全突变男性符合 ASD 的诊断标准<sup>[8]</sup>。

全突变女性具有高度的临床异质性, 近 50% 会发生 FXS, 但症状较男性轻。53% ~ 71% 的全突变女性的 IQ 介于临界至智力障碍的范围。社交障碍、多动、焦虑等情绪和心理问题也很普遍, 即使在少部分无明显智力障碍甚至智力正常的全突变女性中也很常见。14% 的全突变女性符合 ASD 的诊断标准<sup>[9]</sup>。

**1.2.2 FXS 相关的疾病** 在携带前突变者中, 40% 的男性和 8% 的女性在 50 岁之后会发生 FXTAS, 表现为意识性震颤和小脑共济失调、认知损伤、周围神经痛、震颤性麻痹和大小便失禁等症状。20% 的女性前突变携带者会发生 FXPOI, 在 40 岁前出现闭经等卵巢功能衰退症状, 可伴有无月经或月经不规律、潮热等表现, 其风险与 CGG 重复数相关。14% 的家族性和 2.3% 的散发性卵巢早衰女性携带前突变等位基因<sup>[10-12]</sup>。全突变女性发生卵巢早衰的风险与正常人群无差别。前突变携带者还会表现出一系列的神经精神问题, 称为脆性 X 相关神经精神疾病 (fragile X-associated neuropsychiatric disorders, FXAND)<sup>[13]</sup>, 包括焦虑、抑郁、成人注意力缺陷多动障碍、成瘾行为、慢性疼痛和纤维肌痛等。

1.3 流行病学

FXS 的发病率较高, 在男性中为 1/7000 ~ 1/4000, 女性为 1/11 000 ~ 1/8000<sup>[6,14]</sup>。我国女性前突变携带率为 1/776 ~ 1/580, 中间型携带率为 1/142 ~ 1/113<sup>[15-18]</sup>。此外, 智力障碍或发育迟缓患者中 0.5% ~ 2.5% 为 FXS<sup>[19-21]</sup>。FXS 也是导致 ASD 最主要的单基因遗传病, 在 ASD 患者中有 0.5% ~ 2% 为 FXS<sup>[8,19,22]</sup>。

2 发病机制

2.1 致病基因

FXS 及其相关疾病的致病基因 *FMR1* 定位于 X 染色体长臂末端的 q27.3 区, 全长约 39 kb, 由 17 个外显子组成, 其 5' 非翻译区存在 CGG 三核苷酸串联重复序列, 每 9 ~ 10 个 CGG 重复可有 1 个 AGG 嵌入, CGG 三核苷酸串联重复的数目和 AGG 的嵌入模式均存在多态性。正常人群的 CGG 重复范围为 6 ~ 44, *FMR1* 基因表达正常。CGG 重复数在 45 ~ 54 者为中间型 (intermediate), 无临床表现。CGG 重复数在 55 ~ 200 者为前突变 (premutation), 具有发生 FXTAS 的风险。前突变女性易患 FXPOI。CGG 重复数超过 200 者为全突变 (full mutation), 将发生 FXS。除 CGG 重复扩增外, 剩余约 1% 的 FXS 是由 *FMR1* 的点突变或缺失所致, 其中以缺失更为常见。

2.2 病理生理学机制

FXS 是由于全突变 CGG 重复扩增引起 CpG 岛的异常甲基化, 使 *FMR1* 基因表达沉默, FMRP 缺失, 导致其功能丧失。FMRP 在胎脑和成体组织中广泛表达, 尤其是在大脑和睾丸中。该蛋白质具有三个 RNA 结合域, 包括 KH 结构域 KH1 和 KH2、以及精-甘-精氨酸 RGG 结构域, 调控靶 mRNA 翻译、转运和稳定性, 抑制靶基因的表达。其缺失会导致突触后致密区蛋白翻译过量、抑制认知相关 mRNA 在胞浆中的运输和核内的选择性剪接, 从而造成树突棘和突触发育异常, 导致突触功能障碍, 最终表现出智能发育迟缓和认知障碍等典型症状<sup>[23]</sup>。

前突变携带者 *FMR1* 的 mRNA 水平较正常人高, 而蛋白水平略低, 为 RNA 功能获得的毒性机制。

表 1 *FMR1* 的基因分型及临床意义

CGG 分型	重复次数	疾病 (OMIM 号)	临床特征	遗传风险
正常型	≤ 44	-	无症状	罕见的 <i>FMR1</i> 缺失/点突变将导致 FXS 子代 CGG 重复基本不发生扩增
中间型	45 ~ 54	-	无症状	子代 CGG 重复数可小幅增加或减少, 但扩增为全突变的风险极小
前突变	55 ~ 200	FXTAS (300623) FXPOI (311360)	意识性震颤、小脑共济失调、脑白质损伤 卵巢早衰、40 岁前闭经	前突变女性的子代存在扩增为全突变的风险 40% 的男性和 8% 的女性会发生 FXTAS, 20% 女性会发生 FXPOI
全突变	> 200	FXS (300624)	认知缺陷、特殊面容、巨睾、癫痫、孤独症样行为	> 99% 的男性和大约 50% 的女性为 FXS

CGG 重复序列会触发非 AUG 起始(repeat associated non-AUG initiated,RAN)翻译,其中的多聚甘氨酸蛋白 FMRpolyG 聚集会造成神经毒性。另外,hnRNP A2/B1、Purα 和 Sam68 等 rCGG 特异性结合蛋白会被重复序列过度捕获而无法在细胞中执行正常的功能,从而参与 FXTAS 的发病<sup>[24]</sup>。

2.3 基因型与表型的对应关系

(1)全突变男性表型的严重程度将取决于嵌合的比例,而嵌合又分为前突变/全突变尺寸嵌合和甲基化嵌合。根据检测方法灵敏度的不同,前突变与全突变尺寸嵌合的比例为 12% ~ 41%<sup>[25-26]</sup>。嵌合型男性因具有前突变或未甲基化的全突变等位基因,可部分表达 FMRP 蛋白,但多数情况下并不能恢复正常的认知功能。(2)全突变女性的表型将取决于大脑中 X 染色体失活的比例。这是由于未失活的 X 染色体可表达 FMRP,作为补充来维持认知功能<sup>[27]</sup>。(3)前突变携带者 FXTAS 和 FXPOI 的发病将受到基因型、修饰因子、X 染色体失活、表观遗传及环境因素等的影响。

3 疾病诊断

3.1 临床表型诊断

智力障碍或全面发育迟缓的诊断标准参照《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》<sup>[28]</sup>。其特征表现包括:长脸、大耳和/或招风耳、宽前额、下颌突出等典型面容,青春期后出现的大睾丸、癫痫等。行为特征包括:注意力不集中、多动、重复语言和孤独症样行为等。

Giangreco 六项简易临床检查表(表 2)是早期筛查男性患儿简单有效的工具<sup>[29]</sup>,每项分别根据严重程度进行评分,可选择≥4 分作为 FXS 筛选切值。表 2 中的家族史调整为卵巢早衰、迟发性震颤/小脑共济失调记 1 分;智力障碍、发育迟缓、孤独症谱系障碍记 2 分。

FXTAS 可采用 CT、MRI 排除大脑的器质性病变,MRI 检查时可发现小脑中脚区和邻近白质区的 T2 信号增强。

表 2 Giangreco 六项简易临床检查表

特征	得分		
	0	1	2
智力障碍	IQ>85	IQ70~80	IQ<70
家族史(母系遗传)	无	卵巢早衰、迟发性 震颤/小脑共济 失调	智力障碍、发育 迟缓、孤独症 谱系障碍
长脸	无	轻度	典型
大耳和/或招风耳	无	轻度	典型
注意力缺陷和多 动障碍	无	多动	典型
孤独症样行为	无	单一行为	多重行为

3.2 分子诊断

3.2.1 分子检测方法 超过 99% 的 FXS 是由 CGG 的重复扩增所致。脆性 X 基因的检测需确定 CGG 重复的数目以及甲基化水平。CGG 重复扩增可达几百甚至几千次,而目前尚无单一的方法能同时准确检测所有的突变类型和甲基化水平。高 GC 含量的 PCR 可精确测定前突变 CGG 的重复数和部分全突变,但可能漏检高重复数的全突变。三核苷酸重复引物 PCR(triplet-repeat primed PCR, TP-PCR)可以判断是否存在 CGG 的重复扩增,是对前一种方法的补充,可以防止漏检。两个反应也可整合于同一体系。甲基化 PCR 可检测 CGG 的甲基化情况,但对于高重复数的全突变和女性样本存在局限性。Southern 印迹可真实反映不同尺寸的 CGG 重复片段和甲基化水平,但无法精确测定中间型和前突变的重复数,且容易漏检低比例的嵌合体。对于极少数的 FMR1 点突变和缺失突变,可进行针对 FMR1 调控区和编码区的靶向测序。目前脆性 X 基因的检测主要采用 PCR 和 Southern 印迹法相结合的方式。

脆性 X 分子检测的其他方法:(1)细胞遗传学方法,即对外周血淋巴细胞染色体 Xq27 区的脆性位点 FRAXA 进行检测,但该方法临床已不再采用;(2)免疫组化染色法,通常采用淋巴细胞或发根细胞。由于嵌合体情况以及女性有两条 FMR1 等位基因,其在筛查和诊断中的应用受到了限制;(3)短读长的二代测序法,但该方法无法准确检测 CGG 重复扩增。长读长的第三代测序技术能够一次性检测 FMR1 的变异情况,可检测高 CGG 重复数的全突变等位基因,同时检测 AGG 的嵌入模式、FMR1 基因的变异,甚至 FMR1 的甲基化情况,有望覆盖全部类型的脆性 X 基因变异。随着其准确率的不断提高和检测成本的降低,具有较大的临床应用潜力。

3.2.2 建议检测对象 (1)具有 FXS 和脆性 X 相关疾病家族史的个体;(2)表现为不明原因的智力障碍、发育迟缓、ASD 的个体;(3)表现为不明原因的卵巢早衰、迟发性震颤或小脑共济失调的个体;(4)具有包括不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症、卵巢早衰、迟发性小脑共济失调和震颤母系遗传家族史的个体。

3.3 女性携带者筛查

FMR1 的 CGG 重复在前突变男性中基本不发生扩增,有时甚至还会发生小幅度的缩减;在全突变男性的精子中也会缩减至前突变的范围,因此对于 FXS 的防控主要关注女性。女性前突变的 CGG 重复在生殖传递中不稳定,往往会发生扩增,生育 FXS 患儿。脆性 X 女性携带者频率高,在婚育年龄既不表现出智力



问题,也不会出现卵巢早衰,不易被察觉。因此,对于具有相关家族史(不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症、卵巢早衰、迟发性小脑共济失调和震颤)的孕妇以及有生育意愿的妇女,建议进行脆性 X 筛查。对于主动要求检测的女性,也可进行脆性 X 筛查,用 PCR 方法判断 CGG 的重复数,若为前突变或全突变携带者,则可用 Southern 印迹等方法判断甲基化水平。

### 3.4 产前诊断

若孕妇为 FXS 突变的携带者,可以讨论产前诊断方案。在孕期采集胎儿绒毛、羊水或脐带血样本,选择合适的技术检测 CGG 的重复数和甲基化情况,并根据结果判断胎儿是否患病。需注意以下情况:(1)胎儿绒毛中 *FMR1* 基因的甲基化并未完全建立,对于接近 200 个 CGG 重复、无法区分前突变或全突变者,需采集羊水样本进行验证;(2)存在滋养层和体细胞嵌合的可能。当绒毛检测显示为前突变时,需检测羊水以排除全突变嵌合的情况;(3)为女性突变携带者提供胚胎植入前遗传学检测,可筛选出阴性囊胚并结合单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)或短串联重复(short tandem repeat, STR)连锁分析,在验证后再进行移植。

## 4 临床遗传咨询

### 4.1 风险评估及预防

CGG 重复在生殖传递中遵循母源扩增,患者亲属可能为中间型、前突变或全突变。全突变男性绝大多数无法生育,极少数全突变和嵌合型突变者可能生育,通常不会将全突变传递给子代,女儿将是前突变携带者。全突变女性有 50% 的几率将全突变遗传给子代,因此需进行 FXS 的产前诊断。前突变男性在生殖传递过程中 CGG 重复基本不发生扩增,女儿将是前突变携带者。前突变女性有 50% 的几率将前突变传给子代,在生殖传递过程中 CGG 重复往往会发生扩增,生育前突变携带者或者 FXS 患儿,其详细风险见表 3。

表 3 女性脆性 X 前突变在子代扩增为全突变的风险<sup>[30-31]</sup>

女性前突变携带者 CGG 重复范围	扩增为全突变的风险(%)
55 ~ 59	4
60 ~ 69	5
70 ~ 79	31
80 ~ 89	58
90 ~ 99	80
100 ~ 200	98

注:CGG 重复数是决定扩增风险最重要的因素,此外 AGG 的嵌入模式也会影响 CGG 的扩增风险

表 4 针对精神症状的常用药物

药物名称	药物类别	机制	针对症状	副作用
阿立哌唑 (aripiprazole)	抗精神病药	阻断多巴胺 D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> 和 5-HT <sub>1A</sub> 受体, 5-HT <sub>2A</sub> 受体拮抗剂	易怒, 攻击性, 躁动, 自残, 睡眠问题, 严重焦虑	体重增加, 头痛, 焦虑失眠, 嗜睡, 小便失禁, 静坐不能, 锥体外系症状
利培酮 (risperidone)	抗精神病药	阻断多巴胺 D <sub>2</sub> 受体, 抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取	易怒, 攻击性, 自残, 社交障碍, 刻板行为, 精神病和多动	焦虑, 嗜睡, 头晕, 恶心, 便秘, 消化不良, 鼻炎, 皮疹
舍曲林 (sertraline)	5-羟色胺再摄取抑制剂	选择性地抑制 5-羟色胺再摄取	焦虑, 运动障碍, 语言发育迟缓, 攻击性	腹泻/稀便、口干、消化不良、恶心、厌食、眩晕、嗜睡和震颤、失眠、多汗、性功能障碍
西酞普兰 (citalopram)	5-羟色胺再摄取抑制剂	选择性地抑制 5-羟色胺再摄取	焦虑, 抑郁	恶心, 多汗, 唾液分泌减少, 头痛, 睡眠问题, 癫痫
艾司西酞普兰 (escitalopram)	5-羟色胺再摄取抑制剂	选择性地抑制 5-羟色胺再摄取	焦虑, 抑郁	失眠, 阳痿, 恶心, 便秘, 多汗, 口干, 疲劳, 嗜睡, 头痛, 上呼吸道感染, 背痛, 咽炎, 焦虑
氟西汀 (fluoxetine)	5-羟色胺再摄取抑制剂	选择性地抑制 5-羟色胺再摄取	焦虑, 抑郁	过敏反应, 胃肠道功能紊乱, 厌食, 头晕、头痛, 睡眠异常, 疲乏, 精神状态异常, 性功能障碍, 视觉异常, 呼吸困难
可乐定 (clonidine)	$\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂	激活 $\alpha_2$ 肾上腺素受体	多动, 躁动, 注意不集中, 攻击性, 睡眠障碍	口干, 瞌睡, 头晕, 便秘, 镇静
胍法辛 (guanfacine)	$\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂	激活 $\alpha_2$ 肾上腺素受体	多动, 抑郁, 警觉过度	口干、嗜睡、直立性低血压, 便秘
利他胺 (methylphenidate)	中枢神经系统兴奋剂	非竞争性地阻止多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取	注意力缺陷多动障碍	食欲减退, 恶心, 头痛, 高血压, 易怒, 失眠
褪黑素 (melatonin)	内源激素	激活褪黑素受体 ML <sub>1</sub> /ML <sub>2</sub> , 抑制腺苷酸环化酶与 cAMP 信号转导途径, 激活磷脂酶 C	睡眠障碍	嗜睡、头痛、头晕、恶心

## 4.2 患者的治疗和管理

**4.2.1 FXS 的治疗和管理** FXS 目前尚无有效的治疗措施,主要的疗法包括非药物干预、针对 FXS 致病机制的靶向治疗以及针对精神症状的药物治疗等。早期非药物干预结合药物治疗可以改善患儿的症状。

非药物干预:运动疗法(physical therapy)、作业疗法(occupational therapy)和言语-语言治疗(speech-language therapy)可明显改善粗大和精细运动缺陷及语言发育迟缓,应用行为分析(applied behavior analysis)可以改善伴有孤独症患者的社交障碍。

靶向治疗:mGluR 的过度激活和 GABAR 的过度抑制均参与 FXS 的发病,但数种 mGluR 拮抗剂治疗 FXS 的临床试验均以失败告终。目前进行的靶向治疗临床试验还包括磷酸二酯酶 4D(phosphodiesterase 4D, PDE4D)的抑制剂 BPN14770、大麻二酚凝胶 Zygel、二甲双胍和米诺环素等。

针对精神症状的药物治疗:针对攻击性、焦虑、注意力缺陷多动障碍、抑郁和睡眠等问题,可给予 FXS 患者与普通人群或其他发育障碍患者相同的药物,但 FXS 患者会出现更大的副作用,故建议以低剂量开始,逐渐增加药量以缓解症状,常用药物见表 4<sup>[32-33]</sup>。

**4.2.2 FXPOI 的治疗和管理** 对于女性前突变携带者,建议进行妇科、生殖内分泌、骨密度及甲状腺功能等评估,视情况提供适当的治疗。对于患有 FXPOI 的女性前突变携带者,建议从确诊后便开始进行激素替代治疗并持续到中位绝经年龄,以减少骨质疏松症、更年期症状和早期心血管疾病的风险<sup>[34]</sup>。在确诊 FXPOI 后如有生育需求,需进行遗传咨询,可考虑进行植入前遗传学诊断、生育力保存和供卵等服务。

参与本共识审定的专家(按姓氏拼音排序)

段然慧、黄文、梁德生、郭玲仟(中南大学医学遗传学研究中心、湖南家辉遗传专科医院);贺骏(长沙市妇幼保健院);姜玉武(北京大学第一医院);金鹏(美国埃默里大学);李岭(四川大学华西第二医院/生物治疗国家重点实验室);刘珊玲(四川大学华西第二医院);廖世秀(河南省人民医院);刘艳秋(江西省妇幼保健院);彭莹、席惠(湖南省妇幼保健院);肖波(中南大学湘雅医院);王华(湖南省儿童医院);王彦林(中国福利会国际和平妇幼保健院);尹爱华(广东省妇幼保健院);游艳琴(中国人民解放军总医院);朱宝生(云南省第一人民医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, et al. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the *FMRI* gene - and implications for the population genetics of the Fragile X syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1995, 57(5): 1006-1018.
- [2] Devys D, Lutz Y, Rouyer N, et al. The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a Fragile X premutation[J]. Nat Genet, 1993, 4(4): 335-340. DOI: 10.1038/ng0893-335.
- [3] McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, et al. Genetic counseling for Fragile X syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors[J]. J Genet Couns, 2005, 14(4): 249-270. DOI: 10.1007/s10897-005-4802-x.
- [4] Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the *FMR1* premutation[J]. Am J Med Genet, 2000, 91(2): 144-152. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000313)91:2<144::aid-ajmg14>3.0.co;2-v.
- [5] Sherman SL. Premature ovarian failure in the Fragile X syndrome[J]. Am J Med Genet, 2000, 97(3): 189-194. DOI: 10.1002/1096-8628(200023)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J.
- [6] Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of Fragile X syndrome and other Fragile X-associated disorders[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(4): 417-425. DOI: 10.1038/ejhg.2014.185.
- [7] Spector E, Behlmann A, Kronquist K, et al. Laboratory testing for Fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2021, 23(5): 799-812. DOI: 10.1038/s41436-021-01115-y.
- [8] Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(11): 1408-1417. DOI: 10.1038/nn.4420.
- [9] Marlborough M, Welham A, Jones C, et al. Autism spectrum disorder in females with Fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence[J]. J Neurodev Disord, 2021, 13(1): 28. DOI: 10.1186/s11689-021-09362-5.
- [10] Conway GS, Payne NN, Webb J, et al. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure[J]. Hum Reprod, 1998, 13(5): 1184-1187. DOI: 10.1093/humrep/13.5.1184.
- [11] Murray A, Webb J, Grimley S, et al. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure[J]. J Med Genet, 1998, 35(8): 637-640. DOI: 10.1136/jmg.35.8.637.
- [12] Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, et al. Association between idiopathic premature ovarian failure and Fragile X premutation [J]. Hum Reprod, 2000, 15(1): 197-202. DOI: 10.1093/humrep/15.1.197.
- [13] Hagerman RJ, Protic D, Rajaratnam A, et al. Fragile X-associated neuropsychiatric disorders (FXAND) [J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 564. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00564.
- [14] Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, et al. Epidemiology of Fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(7): 1648-1658. DOI: 10.1002/ajmg.a.36511.
- [15] Ma Y, Wei X, Pan H, et al. The prevalence of CGG repeat

- expansion mutation in *FMR1* gene in the northern Chinese women of reproductive age[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 81. DOI: 10.1186/s12881-019-0805-z.
- [16] Gao F, Huang W, You Y, et al. Development of Chinese genetic reference panel for Fragile X syndrome and its application to the screen of 10,000 Chinese pregnant women and women planning pregnancy[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(6): e1236. DOI: 10.1002/mgg3.1236.
- [17] Guo Q, Chang YY, Huang CH, et al. Population-based carrier screening and prenatal diagnosis of Fragile X syndrome in East Asian populations[J]. J Genet Genomics, 2021, 48(12): 1104-1110. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.04.012.
- [18] Hung C, Lee C, Wang Y, et al. Fragile X syndrome carrier screening in pregnant women in Chinese Han population[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15456. DOI: 10.1038/s41598-019-51726-4.
- [19] Weinstein V, Tanpaiboon P, Chapman KA, et al. Do the data really support ordering Fragile X testing as a first-tier test without clinical features [J]. Genet Med, 2017, 19(12): 1317-1322. DOI: 10.1038/gim.2017.64.
- [20] Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(1): 9-18. DOI: 10.1038/nrg3999.
- [21] Anazi S, Maddirevula S, Faqeh E, et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 615-624. DOI: 10.1038/mp.2016.113.
- [22] 于莉, 段然慧. 智力低下和孤独症等人群中脆性 X 综合征的筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(4): 593-596. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.04.035.
- Yu L, Duan RH. Screening of Fragile X syndrome among populaton with mental deficiency and autism[J]. Chin J Med Genet, 2015, 32(4): 593-596. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.04.035.
- [23] Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into Fragile X syndrome[J]. Nat Rev Neurosci, 2021, 22(4): 209-222. DOI: 10.1038/s41583-021-00432-0.
- [24] Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: what have we learned and what are the remaining challenges [J]. Am J Hum Genet, 2021, 108(5): 764-785. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.03.011.
- [25] Nolin SL, Glicksman A, Houck GE Jr, et al. Mosaicism in Fragile X affected males[J]. Am J Med Genet, 1994, 51(4): 509-512. DOI: 10.1002/ajmg.1320510444.
- [26] Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, et al. Molecular-clinical correlations in males with an expanded *FMR1* mutation [J]. Am J Med Genet, 1996, 64(2): 388-394. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960809)64:2<388::AID-AJMG31>3.0.CO;2-9.
- [27] Huang W, Luo S, Ou J, et al. Correlation between *FMR1* expression and clinical phenotype in discordant dichorionic - diamniotic monozygotic twin sisters with the Fragile X mutation [J]. J Med Genet, 2014, 51(3): 159-164. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101978
- [28] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.003.
- Subspecialty Group of Neurology, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Project Expert Group of Childhood Neuropathy, China Neurologist Association. Experts' consensus on the diagnostic strategies of etiology for intellectual disability or global developmental delay in children[J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(11): 806-810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.003.
- [29] Giangreco CA, Steele MW, Aston CE et al. A simplified six-item checklist for screening for Fragile X syndrome in the pediatric population[J]. J Pediatr, 1996, 129(4): 611-614. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70130-0.
- [30] Pessoa R, Berkenstadt M, Cuckle H, et al. Screening for Fragile X syndrome in women of reproductive age[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(8): 611-614. DOI: 10.1002/1097-0223(200008)20:8<611::aid-pd881>3.0.co;2-m.
- [31] Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the Fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(2): 454-464. DOI: 10.1086/367713.
- [32] Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X syndrome: from molecular aspect to clinical treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 1935. DOI: 10.3390/ijms23041935.
- [33] Fragile X. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium. Medications for individuals with Fragile X syndrome [Z]. 2021.
- [34] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: the North American Menopause Society [J]. Menopause, 2012, 19(3): 257-271. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824b970a.

(收稿日期: 2022-08-19)

(本文编辑 李岭)

## • 消息 •

## 《中华医学遗传学杂志》承办单位变更为四川大学华西第二医院

经《中华医学杂志》社有限责任公司同意(医社发[2021]9号文件)《中华医学遗传学杂志》承办单位自 2021 年 7 月 1 日起由四川大学变更为四川大学华西第二医院。

《中华医学遗传学杂志》编辑部