

中国全面发育迟缓诊断指南



扫码阅读电子版

国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心

北京市儿科专业质量控制和改进中心

中国妇幼保健协会儿童脑科学与脑健康促进专业委员会

北京健康文化促进会儿童青少年健康发展专业委员会

妇幼健康研究会孤独症防治研究专业委员会

中华医学会儿科学分会发育行为学组

《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会

通信作者:梁爱民, Email: liang-aimin@163.com; 马扬, Email: mayanger@126.com; 熊妮娜, Email:

xnn2016@126.com

【摘要】 为规范我国全面发育迟缓(GDD)的诊断,急需将临床经验与循证医学相结合,建立适合我国人群的GDD临床诊断指南。本指南针对GDD诊断的9个临床问题,系统检索截至2022年7月的国内外相关文献,采用牛津循证医学证据等级(OCEBM)对证据水平和推荐意见的推荐等级进行分级,最终形成相应推荐意见。

【关键词】 全面发育迟缓;诊断;指南

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240426-00262

Chinese guideline for the diagnosis of global developmental delay

Children's Health Care Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health

Beijing Pediatric Specialty Quality Control and Improvement Center

China Maternal and Child Health Association Child Brain Science and Brain Health Promotion Committee

Beijing Health Culture Promotion Association Children and Adolescents Health Development Professional Committee

Maternal and Child Health Research Institute Autism Prevention Research Committee

The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics

Corresponding author: Liang Aimin, Email: liang-aimin@163.com; Ma Yang, Email: mayanger@126.com; Xiong Nina,

Email: xnn2016@126.com

【Abstract】 In order to standardize the diagnosis of global developmental delay (GDD) in China, clinical experience and evidence-based medicine were integrated to establish clinical diagnostic guidelines for GDD in China. This guide addresses 9 clinical issues in the diagnosis of GDD, relevant literature at home and abroad up to July, 2022 was systematically searched, and the Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM) was used to grade the level of evidence and the level of recommendations, finally form the corresponding recommendations.

【Key words】 Global developmental delay; Diagnosis; Guideline

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240426-00262

全面发育迟缓(global developmental delay, GDD)指5岁以下儿童,有 ≥ 2 个能区(大运动或精细运动、语言、认知、社交和社会适应能力等)的落后,因年龄过小而不能完成一个标准化智力功能的系统性测试,病情的严重性等级不能确切地被评估。但过一段时间后再再次进行评估^[1-4],因为智力测试和适应行为测试在这个年龄组的准确性、可靠性和可重复性较低,尤其是婴幼儿。

GDD的诊断对于治疗方法的选择及患儿未来的发展意义重大,目前关于GDD的诊断,除了一篇2018年发表的《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》^[3]外,尚缺乏基于循证医学的诊断指南。

本指南将临床经验与循证医学相结合,遵照循证指南制订流程,建立适合我国人群的GDD临床诊断指南,旨在让患儿得到更精准的诊断和个体化治疗,也为相关工作者提供一份实用工具。本指南在制订前已在国际

实践指南注册平台(international practice guidelines registry platform, <http://guidelines-registry.cn>)注册(注册号:PREPARE-2022CN589)。

1 概述

1.1 本指南的目的 为GDD诊断提供循证证据支持,规范我国GDD的诊断,为GDD临床诊疗提供依据。

1.2 本指南涉及的患儿 5岁以下发育迟缓患儿。

1.3 本指南的使用人群 各级医院从事儿童发育迟缓相关工作的西医、中西医结合执业医师、护士、技术人员及相关科研工作人员。

1.4 推荐意见、证据概述和推荐说明 本指南采用牛津循证医学证据等级(Oxford Centre for Evidence Based Medicine, OCEBM)^[5]对证据水平和推荐意见的推荐等级进行分级(表1)。

表 1 牛津证据水平与推荐等级分级

Table 1 Evidence level and recommended level grade according to Oxford Centre for Evidence Based Medicine

| 分级 | 定义 |
|------|--|
| 证据水平 | |
| Ia | 从 RCT 的 Meta 分析中获得的证据 |
| Ib | 从 ≥1 项 RCT 中获得的证据 |
| IIa | 从 ≥1 项设计良好的非 RCT 中获得的证据 |
| IIb | 从 ≥1 项设计良好的其他类型准实验性研究中获得的证据 |
| III | 从设计良好的非实验性描述性研究中获得的证据,例如比较研究、相关研究和病例研究 |
| IV | 从专家委员会的报告或权威机构(专家)的观点和/或临床经验中获得的证据 |
| 推荐等级 | |
| A | 要求针对特定建议的论述总体质量良好、一致性高,并且其中包含 ≥1 项 RCT(证据水平:Ia、Ib) |
| B | 要求针对推荐方案进行了较好的临床研究,但没有进行随机临床试验(证据水平:IIa、IIb、III) |
| C | 要求从专家委员会的报告或权威机构(专家)的观点和/或临床经验中获得的证据。说明缺乏直接适用的高质量临床研究(证据水平:IV) |

注:RCT:随机对照试验 RCT:randomized controlled trial

1.5 本指南制定方法 见《中国全面发育迟缓诊断指南》计划书^[6]。

2 GDD 诊断指南相关临床问题、推荐意见、证据概述和推荐说明

临床问题 1: GDD 诊断应重点关注哪些病史、症状和体征?

推荐意见: 在病史方面,推荐首先关注围生期高危因素、母妊娠期高危因素(证据水平:IIb;推荐等级:A);推荐关注新生儿期高危因素(证据水平:IIIb;推荐等级:B);建议关注父母社会背景、儿童养育环境、儿童喂养史和营养状况、儿童疾病史等(证据水平:IIIb;推荐等级:B)。

在症状方面,推荐重点关注语言发育迟缓、社交障碍、认知障碍、问题行为、运动发育迟缓(证据水平:IIb;推荐等级:A);推荐关注是否伴随有癫痫、是否有发育倒退、是否有生长迟缓和营养不良等(证据水平:IIIb;推荐等级:B),尤其需关注发育迟缓程度的评估。

在体征方面,推荐重点关注肌张力异常、头围异常、特殊面容、非面部异常等(证据水平:IIb;推荐等级:A);推荐关注体格生长情况、营养不良表现,如面色异常、脱水、水肿等(证据水平:IIIb;推荐等级:B)。

证据概述: 指南制订工作组进行了定性研究,共纳入可提取到描述患儿 GDD 相关病史、症状和体征的文献 37 篇^[7-43],其中 1 篇随机对照试验研究,13 篇设计良好的非随机对照试验研究,4 篇准实验性研究,19 篇设计良好的非实验性描述性研究。按照文献中出现频次编制频次表,并参考牛津证据水平与推荐等级分级提出本问题推荐意见。其结果如下:在病史方面有 20 篇提及围生期高危因素,17 篇提及母妊娠期高危因素,14 篇提及新生儿期高危因素;在症状方面有 12 篇提及社交障碍,9 篇提及语言发育迟缓,9 篇提及认知障碍,7 篇提

及运动发育迟缓,报告频次较高的症状还有癫痫、脑性瘫痪、感知觉异常、情绪问题、发育倒退等;在体征方面,2 篇提及肌张力异常和头围异常,1 篇提及特殊面容和非面部异常,1 篇提及体格生长、营养不良表现,如面色异常、脱水、水肿等。

推荐说明: 有发育迟缓表现儿童常见主诉多为运动发育迟缓(落后于运动发育里程碑)、语言发育迟缓、喂养困难、体格生长迟缓、惊厥、不合群、多动、注意力不集中等,对于因此主诉就诊患儿应进行详细的病史询问、体格检查和临床观察以及综合评估等。本推荐意见主要基于已获得证据中出现频率较高的病史、症状和体征;结合专家访谈结果及指南制订工作组专家意见,在临床应用中应结合推荐意见和患儿个体化表现进行评估。病史、症状和体征是儿童 GDD 初诊的重要依据,但其诊断准确性较低,无法评估严重程度,不推荐仅根据单一或者联合症状和体征预测儿童 GDD,推荐结合其他诊断工具综合判断。

临床问题 2: 是否需要常规进行听力检查,常用哪些方法? 什么情况下进行转诊?

推荐意见: 推荐对所有怀疑 GDD 的儿童,均应常规进行听力检查(证据水平:III;推荐等级:B)。在初次听力评估时可用听力筛查的方法。对于 0~3 岁儿童,常用的听力筛查技术有耳声发射(otoacoustic emissions, OAE)、自动听性脑干反应(automatic auditory brainstem response, AABR)和行为观察测听法等。对 3~6 岁儿童,常用的听力筛查技术有 OAE、纯音听力筛查法等。筛查未通过者,应转诊至听力损失诊断或诊治机构进行听力的诊断性检查(证据水平:IV;推荐等级:C)。

证据概述: 指南制订工作组共纳入有关 GDD 儿童听力检查的文献 8 篇。其中 2 篇调查研究^[44-45]报道了在 GDD 儿童中听力障碍的发生率为 10%~17%;4 篇文献综述^[46-49]指出听力障碍是发育迟缓的病因之一。1 篇专家共识^[3]指出对所有 GDD 儿童应进行听力检查。2022 年印度儿科学会 GDD 儿童的诊断和管理指南^[50]也推荐对所有儿童均应进行听力检查。

听力测试包括主观听力测试(如听觉行为观察法、纯音听力筛查法等)和客观听力测试(OAE、AABR 等)两大类,参照我国《新生儿听力筛查技术规范》^[51]、《儿童耳及听力保健技术规范》^[52]、《婴幼儿听力损失诊断与干预指南》^[53]以及《儿童听力保健专科建设专家共识》^[54],在听力评估时,应根据儿童的年龄和认知情况,选择适合该个体的主观听力测试和客观听力测试项目进行组合测试,同时还应结合儿童日常对声音的反应情况。对于 0~3 岁儿童,一般用主观听力测试中的听觉行为观察法(0~3 岁)和客观听力测试中的 OAE 或 AABR 方法进行听力的筛查评估。对于 3 岁以上儿童,一般用主观听力测试中的纯音听力筛查法和客观听力

测试中的 OAE 方法进行听力的筛查评估。

如果儿童未能通过筛查测试,应转诊至听力损失诊断或诊治机构。

推荐说明:听力障碍可引起儿童语言、认知等功能的落后。OAE 及 AABR 是儿童听力筛查中常用的筛查技术,技术应用较广泛,其筛查的准确度高,可操作性好,在国际上认可度高。但这些方法只是反映部分听觉传导通路或者整个通路的某个部分的功能,无法反映完整的听觉传导通路的功能,且仪器、环境、操作手法、解读经验等对客观听力测试影响很大,有可能会存在漏诊的情况,因此,客观听力检测应结合主观听力测试方法或结合儿童日常生活中对声音的反应情况进行综合判断。

临床问题 3:是否需要常规进行视力检查,常用哪些方法?什么情况下进行转诊?

推荐意见:推荐对所有怀疑 GDD 的儿童,均应常规进行视觉相关检查(证据水平:IV;推荐等级:C)。GDD 患儿中,视觉异常是常见的原因之一。在初次评估时,应依据儿童眼及视力保健技术规范要求进行,可采用双目视力筛查的方法辅助评测。检查异常及筛查结果不达标者,应转诊至眼科专业机构进行诊断性检查(证据水平:IV;推荐等级:C)。

证据概述:指南制定工作组共纳入有关 GDD 儿童涉及视力/视觉检查的综述文献 3 篇^[46-47,50]。综述中均提及视觉/视力障碍是 GDD 儿童最常见的因素。

眼睛涉及视力、视觉等多个方面。眼睛结构、功能异常会导致幼儿接受信息途径受损,进而导致发育落后。同时,临床诸多综合征伴 GDD 的同时也存在视力、视觉等方面的问题。依据《儿童眼及视力保健技术规范》^[55],针对不同年龄就诊的 GDD 患儿进行检查;双目视力筛查简便、易操作,有条件的单位也可进行辅助手段开展。

针对筛查结果不能通过的患儿,应常规转至眼科专业诊疗机构进行进一步的诊疗。

推荐说明:视力、视觉障碍可一定程度上影响儿童语言、认知等功能的发育。眼外观检查、眼位检查、光照反应、瞬目反射等均为常用的筛查技术,技术应用较广泛,可操作性好。因此,针对视力、视觉等相关问题,应在做好各阶段保健工作的基础上,根据具体情况,必要时进一步专科诊疗。

临床问题 4:做发育测评,推荐哪些诊断量表?

推荐意见:GDD 的诊断推荐使用的诊断性儿童发育量表有 Gesell 发育诊断量表(证据水平:III;推荐等级:B)、Griffith 发育评估量表(证据水平:III;推荐等级:B)、贝利婴幼儿发展量表(Bayley scales of infant development, BSID)(证据水平:III;推荐等级:B)。

证据概述:指南制订工作组检索到 3 个应用 GDD 诊断相关量表的文献共 21 篇,分别为:Gesell 发育诊断

量表(2 篇准实验、2 篇相关研究、6 篇调查研究、2 篇比较研究)、Griffith 发育评估量表(1 篇设计良好研究、1 篇比较研究、1 篇回顾研究)、BSID(1 篇随机对照试验、1 篇调查研究、1 篇比较研究、1 篇回顾研究、2 篇队列研究)。

Gesell 发育诊断量表是评估 0~6 岁儿童发育水平的心理测量工具,也是中国用于评定 0~6 岁儿童智力残疾的标准化方法之一。国内目前应用的 Gesell 发育诊断量表是 20 世纪 70 年代以北京市儿童保健所作为主要修订单位完成的标准化修订,该量表包括 5 个维度:适应性、大运动、精细、语言、个人社会^[56-57]。Griffith 发育评估量表适用于 0~7 岁儿童,该量表包括运动、个人与社会、听力与语言、手眼协调、操作和推理共 6 个分测验,较全面地反映了儿童的发育状况。山西妇幼保健院和山西医科大学于 2007 年对 Griffith 发育评估量表进行了修订,量表的测试者信度为 0.953,重测信度为 0.955,各分测验之间以及分测验与总发育商之间的相关系数为 0.481~0.854,差异均有统计学意义;实证效度为 0.762,各分测实验以及总发育商与比内量表得分之间相关系数为 0.880~0.944, $P < 0.01$ ^[58]。BSID 适用于 0~42 月龄儿童(BSID-II 及 BSID-III),包括智力量表、运动量表、行为量表,其中智力量表对儿童的认知、语言和个人社交进行评估,运动量表对儿童的粗细动作进行评估,行为评定量表对儿童的行为表现和行为质量进行评估。BSID-II 智力发育指数与 Gesell 应物能区、言语能区、应人能区的发育商高度相关($r = 0.755\ 20, P < 0.000\ 1$),BSID-II 运动发育指数与 Gesell 动作能区的发育商中高度相关($r = 0.549, P < 0.05$),量表的测试者信度为:智力发育指数($r = 0.999\ 8, P < 0.001$),运动发育指数($r = 0.968\ 8, P < 0.001$)^[59]。

推荐说明:Gesell 发育诊断量表、Griffith 发育评估量表、BSID 都是儿童诊断性发育测评量表,分别适合 0~6 岁、0~7 岁、0~42 月龄。这 3 个量表一般都分大运动、精细动作、认知能力、语言、社交等 5 个及以上领域。虽然韦氏低龄儿童智力量表(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, WPPSI)也是常用幼儿智力诊断量表,但其适用于 4~6 岁儿童,为分言语和操作两个领域。由于 GDD 的诊断要求“有 2 个以上标志性发育指标(发育里程碑)的落后,且是 5 岁以下发育早期的儿童”,因此用 Gesell 发育诊断量表、Griffith 发育评估量表、BSID 来诊断 GDD 更为合适。

临床问题 5:轻度 GDD 是否进行过程性诊断?

推荐意见:发育评估为轻度迟缓的儿童需进行过程性诊断,即首次发育评估为轻度迟缓儿童,需经过 3 个月干预性观察后再次进行发育评估,符合诊断标准后诊断 GDD(证据水平:III;推荐等级:B)。

证据概述:指南制定工作组未找到文献证据提出过程性诊断概念,但从美国精神障碍诊断与统计手册第 5

版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V)中关于儿童 GDD 相关描述均有过程性诊断相类似描述的提法。2022 年印度儿科学会 GDD 儿童的诊断和管理指南^[50]提出,尽管 GDD 的核心是认知障碍,但重要的是,并不是所有符合 GDD 诊断标准的儿童以后都会发展为智力障碍(intellectual disability, ID),社会心理干预可成功地减轻发育障碍,因此,在这些儿童被标记为 GDD 之前,应该给他们提供恰当的刺激。

从 2 篇文献设计良好的非实验性描述性研究^[60-61]中获得的证据(北京市三类残疾儿童 3 年随访研究)显示,经过干预性随访,智力残疾儿童转归比率较高,达 52.32%,尤其是轻度发育迟缓的儿童,这部分儿童经过早期干预后很容易转归正常。收集北京儿童医院 2020 年至 2022 年 169 例首诊为发育迟缓的随访病例进行分析,在干预后发育商评定出现“进步”占比达 43.8%。

推荐说明:根据文献证据和临床研究证据,轻度及可疑发育迟缓儿童回归到正常范围占比更大,因此,首次评估为轻度异常儿童建议进行过程性诊断。首次评估中重度以上异常儿童可以诊断 GDD,需进行病因学检查,建议同时进行 3 个月干预性观察给予再评估,发育水平提升进入轻度者需继续进行过程性诊断。

过程性诊断概念的提出是基于儿童神经心理发育的生物学基础,早发现、早筛查、早干预的临床实践证据,并参考了国外相关指南。神经发育是一个逐渐发育、功能逐渐成熟的过程,儿童早期大脑发育迟缓影响因素很多,除受生物学因素影响,也容易受家庭养育环境的影响,尤其是早期大脑可塑性强,早期轻度发育迟缓并不一定将来持续智力减低,其临床表现和诊断是阶段性的、暂时性的,并非终生存在,故对于小年龄 GDD 儿童,应充分考虑儿童发育存在变异和多态性的特点,慎重做出诊断,同时应积极主动干预,尤其需重视家庭养育环境干预指导改善,定期对儿童进行随访和评估,从而对儿童做出更加科学,更加充分反应现状的诊断^[62]。

临床问题 6:患儿发育评估结果为中度至极重度发育迟缓,是否应行脑电图及脑磁共振成像检查?是否应做遗传学检测?

推荐意见:患儿发育评估结果为中度至极重度发育迟缓,应行脑电图及脑磁共振成像检查。检查未见明显异常或所见异常结果无法完全解释症状或明确病因的患儿,建议做遗传学检测(证据水平:Ⅲ;推荐等级:B)。

证据概述:共纳入 10 篇文献(专家共识 2 篇,综述 6 篇,回顾性研究 1 篇,调查研究 1 篇)。文献显示,30%~70%的 GDD 患儿可出现神经影像学异常^[63-65]。对于中重度 GDD 或表现出明显神经异常的患儿,如头颅畸形、头围快速变化、癫痫、抽搐、进展性或神经退行性病变等,推荐进行脑电图或脑磁共振成像等神经影像学检查,有助于明确病因,并指导后续检查和治疗^[46,66]。

由于 GDD 病因复杂且具有异质性^[3,67],神经影像学检查的结果有时并不能完全明确病因,文献报道神经影像学检查对明确 GDD 患儿病因的贡献率为 10%~40%^[46,54]。因此,对于脑电图及脑磁共振成像等神经影像学检查未见明显异常或所见异常结果无法完全解释症状或明确病因的患儿,建议进一步做遗传学检查和评估分析,有助于更好地支持临床治疗^[3,65,67-69]。

推荐说明:本推荐意见主要基于已发表的指南、专家共识及临床病例报告。GDD 病因涵盖遗传因素和非遗传因素,多样且个体差异性大。神经影像学检查可发现脑结构、神经发育异常等,可在一定程度上明确病因。对于没有特定临床特征的轻度 GDD 患儿,可不进行神经影像学检查。另外,部分患儿神经影像学检查结果可能无异常,或者检查发现的是结果而不是致病原因,或者检查结果有时也不能完全解释临床症状,在这种情况下,进一步的遗传学检查和评估分析是必要的。

临床问题 7:患儿发育评估结果为中度至极重度发育迟缓,是否应做代谢检测?

推荐意见:患儿发育评估结果为中度至极重度发育迟缓,推荐进行代谢检测(证据水平:Ⅲ;推荐等级:B)。

证据概述:指南制订工作组共提取到有关 GDD 儿童代谢检测的文献 11 篇。

1 篇专家共识和 1 篇回顾性研究均提出可诊断的遗传代谢性疾病占 ID 或 GDD 病因的 1%~5%^[3,70]。

1 篇指南提出 GDD 的病因学研究中,代谢缺陷在印度占 3%~4%,其他国家占 1%~8%;生化和代谢调查应以确定可治疗的条件为目标。除了先天性甲状腺功能减退和营养不良等常见的可治疗原因外,已发现了约 116 种可治疗的遗传代谢性疾病,其数量随着发病率的增加而增加^[50]。

1 项发表于 2018 年的前瞻性观察性研究显示,在被研究的 168 名 GDD 儿童中,有 155 名(92.3%)发现了病因^[34]。最常见的病因为围生期损伤(63.1%),其次是遗传(8.93%)、产后(7.14%)、代谢(5.95%)、混合(2.98%)、脑发育不良(2.38%)和先天性感染(1.79%)。另有 3 篇研究(2 篇回顾性研究,1 篇调查研究)显示 GDD/ID 患儿中,遗传代谢性疾病的诊断率分别为 1.8%、2.6%、12.7%^[70-72]。

5 篇文献(1 篇观察性研究,1 篇描述性研究,2 篇回顾性研究,1 篇调查研究)显示,在具体的遗传代谢性疾病患儿中发育迟缓的发生率,某些疾病 100% 伴有发育迟缓。其中 1 篇 2013 年的观察性研究显示,24 例新诊断的苯丙酮尿症患儿,之前未经过任何治疗或饮食管理,其中 16 例(66.7%)有 GDD^[73]。另 1 项描述性研究显示 800 名疑似先天性代谢缺陷的患儿,最终有 14 例患儿被诊断为代谢性疾病,14 例患儿中发育迟缓 3 例(21.4%)^[74]。有机酸血症的临床症状缺乏特异性,但

患儿起病前多有智力运动发育落后。1 项回顾性研究显示,5 例丙酸血症和 7 例甲基丙二酸血症患儿,11 例有不同程度的发育落后^[75]。7 例 I 型戊二酸尿患儿,4 例出现严重的整体发育迟缓^[76]。12 例芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症患儿,100% 临床表现为 GDD^[77]。

但现有文献未见发育迟缓不同程度代谢病筛查阳性率的比较,以及何种程度更推荐做代谢病筛查的建议。有 1 篇专家共识中指出,遗传性因素估计占不明原因 ID 的 50%,在中重度 ID 的患儿中尤为突出,比例达 2/3,甚至更高^[3]。

推荐说明:本推荐意见主要基于已获得证据,并参考《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》^[3],虽然代谢性病因比例不高,但临床表型异质性强,容易漏诊、误诊,而 50% ~ 69% 可以获得特异性治疗,早期干预可以显著改善预后^[1]。随着诊断技术和基因分析技术的发展,可诊断和可治疗的遗传性疾病和代谢性疾病的数量不断增加,为 GDD/ID 患儿的病因治疗带来了希望。

发育轻度迟缓患儿,部分在进行过程性诊断过程中不再符合 GDD 的诊断,可以阶段性动态监测;结合专家访谈结果及指南制订工作组专家意见,中度至极重度迟缓更推荐做代谢病筛查。结合我国实际情况,推荐进行基础的代谢病筛查有:血尿常规(含尿酮体)、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、血糖、血脂、乳酸、血氨、血气分析、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、甲状腺功能、血串联质谱分析、尿有机酸分析等。

临床问题 8:GDD 患儿如果合并综合征样表现,是否应做遗传学检测?如有问题,是否应转诊?

推荐意见:GDD 患儿如果合并综合征样表现,应做遗传学检测,根据不同表现选择不同遗传学检测方法(证据水平:III;推荐等级:B)。如有问题,应转诊至相关专科(如神经科、遗传相关专业)(证据水平:III;推荐等级:B)。

证据概述:指南制定工作组关于发育测评结果 GDD 患儿低于正常水平,合并综合征样表现共纳入 7 篇病例系列报告($n=2\ 435$),其中 2 389 例 GDD 伴综合征样表现患儿进行了染色体核型分析,检出 1 137 例染色体核型异常^[78-79];37 例患儿进行了全外显子组测序,发现基因异常的 Lowe 综合征 11 例、ACOG 综合征 9 例、NGLY1 缺乏症 8 例、Cohen 综合征 8 例^[80-83];9 例患儿进行高分辨率染色体特异性阵列比较基因组杂交检测,发现 22q13 缺失综合征^[84]。首都医科大学附属北京儿童医院保健中心针对 115 例 GDD 合并综合征样表现患儿进行遗传学检测,包括全外显子测序、多重连接探针扩增技术、低深度全基因组测序、染色体芯片、染色体核型分析等,发现阳性 60 例,阳性检出率为 52.2%。

遗传学检查如有问题,可推荐转诊至 GDD 诊治涉及的相关交叉学科,如神经科、遗传相关专业等。指南

制定工作组纳入 1 篇病例研究提及转诊至神经科^[85],其余纳入的 6 篇病例系列报告研究的主要研究者均来自神经科、遗传相关专业^[78,80-84]。此外,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于 2018 年发表了《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》^[3],其中详细介绍了遗传学检测。

推荐说明:本推荐意见主要基于已获得证据中的临床数据,包括查阅文献与临床检测结果,并参考相关的专家共识。

GDD 患儿如果合并综合征样表现,常用的遗传学检测方法包括但不限于染色体核型分析、染色体微阵列芯片分析、多重连接探针扩增技术、低深度全基因组测序、全外显子测序等,详见相关专家共识^[3]及文献^[86-87]。综合征样表现详见“临床问题 1”。

临床问题 9:未明确病因的中度至极重度发育迟缓患儿干预 3 个月复查,效果不显著,是否应做遗传学检测?

推荐意见:未明确病因的中度至极重度发育迟缓患儿干预 3 个月复查,效果不显著,推荐进行遗传学检测(证据水平:III;推荐等级:B)。未明确病因的中度至极重度发育迟缓患儿出现以下情况时,可提前完善遗传学检测:(1)因居住较远往返需要较高的交通费、住宿费等,综合考虑经济因素,可考虑提前完善遗传学检测;(2)家长强烈要求完善遗传学检测(证据水平:IV;推荐等级:C)。

证据概述:指南制定工作组共纳入了 4 篇文献关于发育迟缓儿童的遗传学检测研究,其中病例系列报告 3 篇、专家共识 1 篇。2019 年一项针对中国中部地区 ID/GDD 儿童的基因分析诊断的病例系列报告($n=1\ 051$)^[88],通过核型分析和染色体拷贝数变异检测使确诊病因的儿童比例从 51.0% 增加到 56.3%,二代高通量测序使这一比例大幅增加到 78.9%。

2018 年韩国 Han 等^[89]的一项病例系列报告,在儿童神经内科共调查了 75 名 GDD 或 ID 儿童,共有 45 例(60%)患儿通过基因检测得到诊断。10 例(13%)患儿通过单基因分析诊断出临床可识别的综合征。染色体微阵列分析作为一级检测,25 例(33%)患儿出现结构异常。通过 *FMR1* 基因片段分析确诊 2 例(3%)脆性 X 综合征。其余 38 名患儿接受了二代测序,其中 8 例结果阳性。

2014 年西班牙一项病例系列研究($n=995$)^[90],回顾了 5 年期间由儿科神经内科监测的 GDD/ID 儿童的病因诊断方面的经验。进行常规基因检测,最终 142 例病例(占已确定的总病因的 46%)确定了遗传原因。结果提示基于微阵列的比较基因组杂交是对不明原因 GDD/ID 儿童诊断率(29.5%,21/71)最高的基因检测。

2018 年中华医学会儿科学分会神经学组发布的《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共

识》^[3],对不能明确病因的 ID 或 GDD 患儿,推荐染色体微阵列分析和脆性 X 综合征检测作为一线检查。经过以上遗传学评估仍然没有明确诊断,推荐使用基于二代测序的相关方法进行检测,如基因包、全外显子测序(家系)、全基因组测序等相关检查。2019 年和 2021 年国外已经提倡将外显子测序和基因组测序作为 GDD/ID 儿童的一级或二级检测方法^[86-87]。

推荐说明:遗传学检测是提高 GDD 患儿确诊病因比例的有效方法,尤其在病因不明的 GDD 患儿中值得推荐。即使基因检测阳性结果没有特殊治疗方法,但病因学诊断也是很重要的,以便提供遗传咨询和可能的产前诊断,确定兄弟姐妹发病的风险等。目前常用的遗传学方法较多,具体可参见“临床问题 8”的推荐说明及《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》^[3]。

3 GDD 诊断流程

医师对就诊患儿先做病史、症状、体征的采集和检查,然后给患儿做听力、视力、发育评估,如果能明确病因,如听力障碍、视力障碍等,则优先诊断相关疾病,如果发育评估有 2 个以上能区发育迟缓,则拟诊断 GDD。如果患儿“未见合并综合征样表现”且轻度迟缓,则干预指导,3 个月后复查再评估,恢复正常则不符合 GDD 诊断;符合 GDD 诊断的患儿,可以做病因学检查(脑电图、磁共振成像、代谢检测等)。如果患儿“未见合并综合征样表现”且中度、重度、极重度迟缓,则做病因学检查(脑电图、磁共振成像、代谢检测等),如果能明确病因,则诊断相关疾病;未能明确病因,则干预指导,3 个月后复查再评估,轻度迟缓患儿可以继续接受干预指导;中度、重度、极重度迟缓患儿建议做遗传学检测。如果患儿“合并综合征样表现”,建议做遗传学检测。GDD 诊断流程

见图 1。

4 局限性

本指南中能回答临床问题的文献证据级别不高,Meta 分析、系统评价等文献较少,这也是今后的研究方向。

(熊妮娜 执笔)

指南制订成员(按姓氏拼音排序):

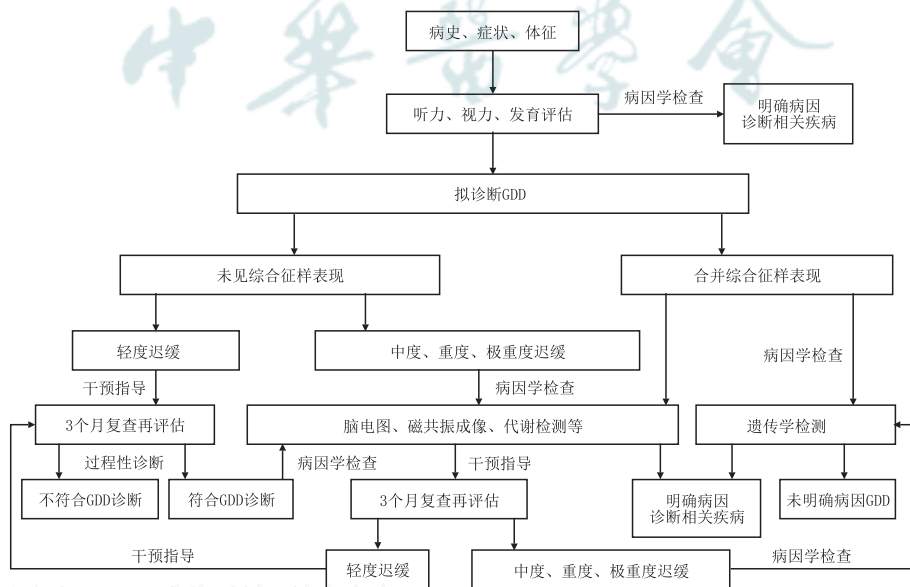
指南指导委员会成员:胡燕(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);姜玉武(北京大学第一医院儿科);梁爱民(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);王天有(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心)

指南制订工作组成员:崔永华(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院精神心理科);纪文静(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);李建华(中华实用儿科临床杂志);李晓南(南京医科大学附属儿童医院儿童保健科);刘雅莉(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心);马扬(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);秦炯(北京大学人民医院儿科);邵洁(浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科);沈瑞云(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);王静敏(北京大学第一医院儿科);杨炯贤(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);张晚霞(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);赵冬梅(山东大学齐鲁儿童医院儿童保健科);钟燕(湖南省儿童医院儿童保健所)

指南秘书组:杜娟(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);熊妮娜(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);杨晨璐(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心);赵明(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院保健中心)

指南外部评审小组:毛萌(四川大学华西第二医院儿科);秦岭(广西医学科学院儿童认知睡眠医学数据联合实验室,广西壮族自治区人民医院认知睡眠中心);朱广荣(北京大学公共卫生学院);邹小兵(中山大学附属第三医院发育行为儿科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突



注:GDD:全面发育迟缓 GDD:global developmental delay

图1 全面发育迟缓诊断流程图

Figure 1 Diagnostic flowchart of global developmental delay

参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-5 [EB/OL]. [2019-08-08]. <http://www.psych.org>. 2013/05/22.
- [2] 唐久来,方玲玲,朱静,等. 儿童神经发育障碍的诊断——ICD-11 和 DSM-5 解读 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34 (17): 1281-1286. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 17. 001. Tang JL, Fang LL, Zhu J, et al. Diagnosis of neurodevelopmental disorders in children; interpretation of International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11 and The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019, 34 (17): 1281-1286. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 17. 001.
- [3] 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. The 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.
- [4] 梁爱民, 王惠珊. 儿童发育迟缓监测研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17 (12): 1128-1130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9771. 2011. 12. 009. Liang AM, Wang HS. Advance in surveillance of developmental delay of children [J]. Chin Rehabil Theory Pract, 2011, 17 (12): 1128-1130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9771. 2011. 12. 009.
- [5] Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Qualitative Appraisal Checklist for Qualitative Research [EB/OL]. [2018-03-01]. <http://www.casp-uk.net/>.
- [6] 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院保健中心; 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心; 北京市儿科专业质量控制和改进中心, 等. 《中国全面发育迟缓诊断指南》计划书 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39 (4): 241-244. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20240218-00093. Children's Health Care Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health; National Pediatric and Pediatric Surgery Specialty Medical Quality Control Center; Beijing Pediatric Specialty Quality Control and Improvement Center, et al. Chinese guideline for the diagnosis of global developmental delay: a protocol [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2024, 39 (4): 241-244. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20240218-00093.
- [7] 孙永兵, 赵鑫, 邢庆娜, 等. 2~4 岁孤独症谱系障碍男童的脑磁共振扩散峰度成像研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33 (4): 229-234. DOI: 10. 12117/jcmi. 2022. 04. 001. Sun YB, Zhao X, Xing QN, et al. Magnetic resonance diffusion kurtosis imaging in 2-4 years old boys with autism spectrum disorder [J]. J Chin Clin Med Imaging, 2022, 33 (4): 229-234. DOI: 10. 12117/jcmi. 2022. 04. 001.
- [8] 郝江睿, 董献文, 李恩耀, 等. 孤独症谱系障碍重复刻板行为与感觉门控相关性研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30 (4): 366-370. DOI: 10. 11852/zghebjzz2021-0669. Hao HR, Dong XW, Li EY, et al. Correlation between repetitive and stereotyped behaviors and sensory gating in autism spectrum disorder [J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30 (4): 366-370. DOI: 10. 11852/zghebjzz2021-0669.
- [9] Thomas RP, Milan S, Naigles L, et al. Symptoms of autism spectrum disorder and developmental delay in children with low mental age [J]. Clin Neuropsychol, 2022, 36 (5): 1028-1048. DOI: 10. 1080/13854046. 2021. 1998634.
- [10] Taylor GL, O'Shea TM. Extreme prematurity; risk and resiliency [J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2022, 52 (2): 101132. DOI: 10. 1016/j. cpededs. 2022. 101132.
- [11] Randhawa HS, Bagale S, Umap R, et al. Brain magnetic resonance imaging-based evaluation of pediatric patients with developmental delay: a cross-sectional study [J]. Cureus, 2022, 14 (4): e24051. DOI: 10. 7759/cureus. 24051.
- [12] Hamner T, Shih E, Ichord R, et al. Children with perinatal stroke are at increased risk for autism spectrum disorder; prevalence and co-occurring conditions within a clinically followed sample [J]. Clin Neuropsychol, 2022, 36 (5): 981-992. DOI: 10. 1080/13854046. 2021. 1955150.
- [13] 余倩, 郭金珍. 儿童广泛性发育障碍影响因素及其与新生儿高胆红素血症相关性分析 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50 (9): 1090-1093. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2021. 09. 012. Yu Q, Guo JZ. Influencing factors of children's pervasive developmental disorder and its correlation with neonatal hyperbilirubinemia [J]. Shaanxi Med J, 2021, 50 (9): 1090-1093. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2021. 09. 012.
- [14] 杨一帆, 姜丹, 卢亚亚. 2~3 岁语言发育迟缓儿童的发育商及影响因素分析 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (17): 98-101. Yang YF, Lou D, Lu YY. Analysis of developmental quotient and influencing factors in two-three years old children with language retardation [J]. Chin Med Herald 2021, 18 (17): 98-101.
- [15] 黄小玲, 张玉琼, 唐玉文, 等. 学龄前孤独症谱系障碍儿童相关危险因素的分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16 (4): 213-215. DOI: 10. 16780/j. cnki. sjssngcj. 20201206. Huang XL, Zhang YQ, Tang YW, et al. Investigation and analysis of relevant risk factors for autism spectrum disorder in preschool children [J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2021, 16 (4): 213-215. DOI: 10. 16780/j. cnki. sjssngcj. 20201206.
- [16] 丁宁, 徐慧, 沈斌华, 等. 芜湖市学龄前儿童孤独症谱系障碍患病现状及其影响因素研究 [J]. 华南预防医学, 2021, 47 (11): 1384-1387. DOI: 10. 12183/j. scjpm. 2021. 1384. Ding N, Xu H, Shen YH, et al. Prevalence and influencing factors of autism spectrum disorders in preschool children in Wuhu [J]. South China J Prev Med, 2021, 47 (11): 1384-1387. DOI: 10. 12183/j. scjpm. 2021. 1384.
- [17] 郭玲玲, 车超, 陈坤平, 等. 316 例语言发育落后儿童的“五不”行为观察 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2021, 59 (2): 95-101. DOI: 10. 6040/j. issn. 1671-7554. 0. 2020. 1367. Guo LL, Che C, Chen KP, et al. Observation on "five no" behaviors of 316 children with language development retardation [J]. J Shandong Univ Health Sci, 2021, 59 (2): 95-101. DOI: 10. 6040/j. issn. 1671-7554. 0. 2020. 1367.
- [18] Wang PJ, Liao HF, Kang LJ, et al. Child and family factors that predict participation attendance in daily activities of toddlers with global developmental delay [J]. Disabil Rehabil, 2021, 43 (13): 1849-1860. DOI: 10. 1080/09638288. 2019. 1678685.
- [19] Tal-Saban M, Moshkovitz M, Zaguri-Vittenberg S, et al. Social skills of kindergarten children with global developmental delay (GDD), with and without Developmental Coordination Disorder (DCD) [J]. Res Dev Disabil, 2021, 119: 104105. DOI: 10. 1016/j. ridd. 2021. 104105.
- [20] Shan L, Feng JY, Wang TT, et al. Prevalence and developmental profiles of autism spectrum disorders in children with global developmental delay [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 794238. DOI: 10. 3389/fpsy. 2021. 794238.
- [21] Saleem J, Zakar R, Bukhari GMJ, et al. Developmental delay and its predictors among children under five years of age with uncomplicated severe acute malnutrition; a cross-sectional study in rural Pakistan [J]. BMC Public Health, 2021, 21 (1): 1397. DOI: 10. 1186/s12889-021-11445-w.
- [22] Koch SV, Andersson M, Hvelplund C, et al. Mental disorders in referred 0-3-year-old children; a population-based study of incidence, comorbidity and perinatal risk factors [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2021, 30 (8): 1251-1262. DOI: 10. 1007/s00787-020-01616-2.
- [23] 姚星, 肖琛, 燕虹, 等. 学龄前儿童神经心理发育迟缓关联规则分析 [J]. 中国卫生统计, 2020, 37 (1): 73-75. Yao X, Xiao CC, Yan H, et al. Analysis of association rules of preschool children with neuropsychological retardation [J]. Chin J Health Stat, 2020, 37 (1): 73-75.
- [24] 刘冬梅, 邹时朴, 龚俊, 等. 孤独症、全面发育迟缓及发育性语言延迟儿童早期语言发育特征 [J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28 (3): 312-315. DOI: 10. 11852/zghebjzz2019-0379. Liu DM, Zou SP, Gong J, et al. Characteristics of early language development in children with autism spectrum disorder, global developmental delay and developmental language delay [J]. Chin J Child Health Care, 2020, 28 (3): 312-315. DOI: 10. 11852/zghebjzz2019-0379.
- [25] 李芳芳, 曾艳, 郑双双, 等. 听力正常的全面性发育迟缓与发育正常儿童听性脑干反应的病例对照研究 [J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15 (1): 55-58. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2020. 01. 013. Li FF, Zeng Y, Zheng SS, et al. Auditory brainstem response in global developmental delay children and typically developing children with normal hearing: a case-control study [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2020, 15 (1): 55-58. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2020. 01. 013.
- [26] Simashkova NV, Ivanov MV, Makushkin EV, et al. Screening of the risk of mental and developmental disorders in children of early age in the Russian population (2017-2019) [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S

- Korsakova, 2020, 120(11):79-86. DOI:10.17116/jnevro202012011179.
- [27] Ozmen M, Tatli B, Aydinli N, et al. Etiologic evaluation in 247 children with global developmental delay at Istanbul, Turkey [J]. *J Trop Pediatr*, 2005, 51(5):310-313. DOI:10.1093/tropej/fmi023.
- [28] Wong VCN, Chung B. Value of clinical assessment in the diagnostic evaluation of global developmental delay (GDD) using a likelihood ratio model[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(7):548-557. DOI:10.1016/j.braindev.2010.09.009.
- [29] Masri A, Hamamy H, Khreisat A. Profile of developmental delay in children under five years of age in a highly consanguineous community: a hospital-based study--Jordan[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(10):810-815. DOI:10.1016/j.braindev.2010.12.002.
- [30] Jauhari P, Boggula R, Bhave A, et al. Aetiology of intellectual disability in paediatric outpatients in Northern India[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(2):167-172. DOI:10.1111/j.1469-8749.2010.03823.x.
- [31] Tikaria A, Kabra M, Gupta N, et al. Aetiology of global developmental delay in young children: experience from a tertiary care centre in India [J]. *Natl Med J India*, 2010, 23(6):324-329.
- [32] 葛海静, 黄敏辉, 詹建英. 儿童语言发育迟缓就诊延迟相关因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(3):325-328. DOI:10.11852/zgetbjzz2016-24-03-31.
- Ge HJ, Huang MH, Zhan JY. Related factors of delayed referring in children with language developmental delay [J]. *Chin J Child Health Care*, 2016, 24(3):325-328. DOI:10.11852/zgetbjzz2016-24-03-31.
- [33] 周湘. 12~72 月语言发育迟缓儿童 328 例临床分析[J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(3):137-138.
- Zhou X. Clinical analysis of 328 children with language retardation from 12 to 72 months [J]. *J Chengdu Med Coll*, 2012, 7(3):137-138.
- [34] Sachdeva P, Sitaraman S, Minocha P, et al. Etiological profile of children with global developmental delay: a single center study[J]. *J Pediatr Neurol*, 2019, 17(3):111-117. DOI:10.1055/s-0038-1626693.
- [35] 蒲元林, 张永芳, 赵继华, 等. 儿童全面发育迟缓的因素及预防[J]. *中国妇幼保健研究*, 2018, 29(2):142-145. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2018.02.003.
- Pu YL, Zhang YF, Zhao JH, et al. Factors and prevention of global developmental delay in children [J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2018, 29(2):142-145. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2018.02.003.
- [36] 陈迟. GDD 患儿的主要高危因素、临床特征及预后[J]. *数理医学杂志*, 2018, 31(10):1469-1471. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2018.10.020.
- Chen C. The main risk factors, clinical features and prognosis of children with GDD [J]. *J Math Med*, 2018, 31(10):1469-1471. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2018.10.020.
- [37] Jha A. Etiological yield of global developmental delay in Kanti Children's Hospital [J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2018, 56(213):875-878. DOI:10.31729/jnma.3734.
- [38] Geier DA, Kern JK, Sykes LK, et al. Mercury-associated diagnoses among children diagnosed with pervasive development disorders [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3):949-960. DOI:10.1007/s11011-018-0211-9.
- [39] 闵锋. 儿童全面发育迟缓的危险因素及干预措施分析[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(3):256-259. DOI:10.3969/j.issn.1004-0188.2017.03.014.
- Min F. Analysis of risk factors and intervention measures for children with developmental delay [J]. *Med J Natl Defending Forces Southwest China*, 2017, 27(3):256-259. DOI:10.3969/j.issn.1004-0188.2017.03.014.
- [40] Paules C, Pueyo V, Martí E, et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(2):157.e1-157.e7. DOI:10.1016/j.ajog.2016.10.022.
- [41] 徐艳红, 李静, 唐久来. 儿童全面性发育落后的高危因素、临床特征和预后[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10):783-786. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.015.
- Xu YH, Li J, Tang JL. High-risk factors, clinical features and prognosis of children with global developmental delay [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31(10):783-786. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.015.
- [42] Singhi P, Bansal A, Geeta P, et al. Predictors of long term neurological outcome in bacterial meningitis [J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(4):369-374. DOI:10.1007/s12098-007-0062-6.
- [43] Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Nelson V, et al. Risks for severe mental retardation occurring in isolation and with other developmental disabilities [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 136(2):152-157. DOI:10.1002/ajmg.a.30801.
- [44] Jauhari P, Bhargava R, Bhave A, et al. Comorbidities associated with intellectual disability among pediatric outpatients seen at a teaching hospital in Northern India [J]. *Policy Practice Intel Disabi*, 2012, 9(1):10-16. DOI:10.1111/j.1741-1130.2012.00327.x.
- [45] Trudeau S, Anne S, Otteson T, et al. Diagnosis and patterns of hearing loss in children with severe developmental delay [J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(3):102923. DOI:10.1016/j.amjoto.2021.102923.
- [46] Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability [J]. *Paediatr Child Health*, 2018, 23(6):403-419. DOI:10.1093/pch/pxy093.
- [47] Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(7):519-525. DOI:10.1111/jpc.12176.
- [48] van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: the treatable intellectual disability endeavor protocol in British Columbia [J]. *Paediatr Child Health*, 2014, 19(9):469-471. DOI:10.1093/pch/19.9.469.
- [49] Tirosh E, Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation--a pediatric perspective [J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2011, 17(2):85-92. DOI:10.1002/ddrr.1103.
- [50] Juneja M, Gupta A, Sairam S, et al. Diagnosis and management of global developmental delay: consensus guidelines of growth, development and behavioral pediatrics chapter, Neurology Chapter and Neurodevelopmental Pediatrics Chapter of the Indian Academy of Pediatrics [J]. *Indian Pediatr*, 2022, 59(5):401-415.
- [51] 卫生部. 新生儿听力筛查技术规范 [EB/OL]. (2010-11-10) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/e6215cd2b1c541c6914aefeb542e3467.shtml>. Ministry of Health. Technical specification for neonatal hearing screening [EB/OL]. (2010-11-10) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/e6215cd2b1c541c6914aefeb542e3467.shtml>.
- [52] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 儿童耳及听力保健技术规范 [EB/OL]. (2013-04-09) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/23623f839ce64d0498e3d372115ecef8.shtml>. National Health and Family Planning Commission General Office. Technical specification for children's ear and hearing care [EB/OL]. (2013-04-09) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/23623f839ce64d0498e3d372115ecef8.shtml>.
- [53] 国家卫生和计划生育委员会新生儿疾病筛查听力诊断治疗组. 婴幼儿听力损失诊断与干预指南 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(3):181-188. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.004.
- Expert Group on Universal Newborns Hearing Screening of the National Health and Family Planning Commission. Guideline for the early diagnostic evaluation and intervention of hearing loss in infants [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 53(3):181-188. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.004.
- [54] 中华预防医学会儿童保健分会. 儿童听力保健专科建设专家共识 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2023, 34(12):1-6. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.12.001.
- Child Health Society of Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on the children hearing care specialty construction [J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2023, 34(12):1-6. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.12.001.
- [55] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 儿童眼及视力保健技术规范 [EB/OL]. (2013-04-09) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/23623f839ce64d0498e3d372115ecef8.shtml>. National Health and Family Planning Commission General Office. Technical specification for children's eye and vision care [EB/OL]. (2013-04-09) [2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/23623f839ce64d0498e3d372115ecef8.shtml>.
- [56] 杨玉凤. 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- Yang YF. Developmental behavioral psychological rating scale for children [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [57] 张秀玲, 李奇平, 秦明镜, 等. Gesell 发展诊断量表 3.5~6 岁北京修订本的制定 [J]. *中国临床心理学杂志*, 1994, 2(3):148-150.
- Zhang XL, Li JP, Qin MJ, et al. Gesell mental development diagnostic scale for 3.5 to 6 years old Beijing revision [J]. *Chin J Clin Psychol*, 1994, 2(3):148-150.
- [58] 王慧琴, 曲成毅, 赵树平, 等. Griffith 精神发育量表在山西 0~7 岁儿童中的修订 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2007, 21(10):700-703. DOI:10.3321/j.issn:1000-6729.2007.10.012.
- Wang HQ, Qu CY, Zhao SP, et al. Standardization of the Griffith mental

- development scales for children aged 0-7 years in the cities of Shanxi Province[J]. Chin Ment Health J, 2007, 21(10): 700-703. DOI: 10.3321/j. issn:1000-6729. 2007. 10. 012.
- [59] 丁艳华, 徐秀, 冯玲英, 等. 贝利婴儿发育量表-II 在我国的引进和使用初探[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 15(2): 147-148. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-6579. 2007. 02. 016.
- Ding YH, Xu X, Feng LY, et al. Initiative study on the applicability of bayley scales of infant development- II in China[J]. Chin J Child Health Care, 2007, 15(2): 147-148. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-6579. 2007. 02. 016.
- [60] 梁爱民, 邵翠霞, 李勇, 等. 北京市 237 名 0~6 岁智力残疾儿童 3 年康复状况随访研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(2): 116-118.
- Liang AM, Shao CX, Li Y, et al. Study on the rehabilitative status of 237 mental retardation of children during 0-6 years old from 2004 to 2007 in Beijing, China[J]. Chin J Child Health Care, 2010, 18(2): 116-118.
- [61] 李勇, 邵翠霞, 施继良, 等. 北京市三类残疾儿童 3 年随访研究[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(1): 53-55. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9771. 2011. 01. 012.
- Li Y, Shao CX, Shi JL, et al. Outcome of 3 Kinds of disabled children in Beijing: a 3-year follow-up[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2011, 17(1): 53-55. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9771. 2011. 01. 012.
- [62] 刘靖, 贾美香, 杨晓玲, 等. 2~6 岁儿童广泛性发育障碍的 3 年后随访[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(6): 460-465. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-6729. 2012. 06. 013.
- Liu J, Jia MX, Yang XL, et al. A 3-year follow-up study of 2-6 years children with diagnosis of pervasive developmental disorder[J]. Chin Ment Health J, 2012, 26(6): 460-465. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-6729. 2012. 06. 013.
- [63] Alamri A, Aljadhari YI, Alrashed A, et al. Identifying clinical clues in children with global developmental delay / intellectual disability with abnormal brain magnetic resonance imaging (MRI) [J]. J Child Neurol, 2021, 36(6): 432-439. DOI: 10.1177/0883073820977330.
- [64] 李林, 赵建设, 高在芬, 等. 表现弥散系数在 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. DOI: 10.7499/j. issn. 1008-8830. 2019. 06. 008.
- Li L, Zhao JS, Gao ZF, et al. Application of apparent diffusion coefficient in children aged 2-12 years with intellectual disability/global developmental delay who have normal conventional brain MRI findings [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 541-546. DOI: 10.7499/j. issn. 1008-8830. 2019. 06. 008.
- [65] 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. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311271.
- [66] 阎俊, 张红晓. 儿童全面发育迟缓的早期诊断与干预措施[J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(4): 13-16. DOI: 10.16840/j. issn1673-4297. 2017. 04. 04.
- Yan J, Zhang HX. Early diagnosis and intervention of infantile global developmental delay [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2017, 13(4): 13-16. DOI: 10.16840/j. issn1673-4297. 2017. 04. 04.
- [67] 尹飞. 重视儿童智力障碍或全面发育迟缓的病因学诊断[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(11): 804-805. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 11. 002.
- Yin F. Pay attention to the etiological diagnosis of children with intellectual disability or global developmental delay [J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(11): 804-805. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 11. 002.
- [68] Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays [J]. Pediatrics, 2014, 134(3): e903-e918. DOI: 10.1542/peds. 2014-1839.
- [69] Ko MHJ, Chen HJ. Genome-wide sequencing modalities for children with unexplained global developmental delay and intellectual disabilities--a narrative review [J]. Children (Basel), 2023, 10(3): 501. DOI: 10.3390/children10030501.
- [70] Chen BY, Zhan YL, Kessi M, et al. Urine organic acids as metabolic indicators for global developmental delay/intellectual disability in Chinese children [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 792319. DOI: 10.3389/fmolb. 2021. 792319.
- [71] Norah N, Iskra P, Daniela B. The Yield of a unified screen for the investigation of inborn errors of metabolism in children with neurodevelopmental conditions--a retrospective chart review [J]. Paediatr Child Health, 23(S1): e36. DOI: 10.1093/peh/pxy054. 093.
- [72] Lourenco CM, Funayama C, Pina-Neto JM, et al. P17. 11 Genetic "metabolic" evaluation of intellectual disability: investigating inborn errors of metabolism as cause of mental retardation [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2011, 15: S102. DOI: 10.1016/s1090-3798(11)70352-x.
- [73] Sadek AA, Emam AM, Alhaggagy MY. Clinicolaboratory profile of phenylketonuria (PKU) in Sohag University Hospital-Upper Egypt [J]. Egypt J Med Hum Genet, 2013, 14(3): 293-298. DOI: 10.1016/j. ejmhg. 2013. 03. 001.
- [74] Girgis MY, Hady SA, Laila SA. P70-2310: White and grey matter abnormalities in some neuro-metabolic disorders: a clinico-radiological correlation [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19: S113-S114. DOI: 10.1016/s1090-3798(15)30383-4.
- [75] 黄铁栓, 胡宇慧, 廖建湘. 儿童有机酸血症 12 例临床分析 [J]. 海南医学, 2010, 21(12): 107-108. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2010. 12. 047.
- Huang TS, Hu YH, Liao JX. Clinical analysis of 12 cases of organic acidemia in children [J]. Hainan Med J, 2010, 21(12): 107-108. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2010. 12. 047.
- [76] Yalnizoglu D, Sari N, Turanlı G, et al. Neurophysiologic features in glutaric aciduria type I [J]. Turk J Pediatr, 2005, 47(2): 153-158.
- [77] Lee WT, Lin JH, Weng WC, et al. Microstructural changes of brain in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency [J]. Hum Brain Mapp, 2017, 38(3): 1532-1540. DOI: 10.1002/hbm. 23470.
- [78] Sadek AA, Mohamed MA. Yield of karyotyping in children with developmental delay and/or dysmorphic features in Sohag University Hospital, Upper Egypt [J]. Egypt J Med Hum Genet, 2018, 19(3): 253-259. DOI: 10.1016/j. ejmhg. 2017. 12. 007.
- [79] 李程, 程茜, 张伟. 重庆地区 1 743 例智力低下/发育迟缓儿童细胞遗传学分析及意义探讨 [J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 330-332. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 04. 007.
- Li C, Cheng Q, Zhang W. Cytogenetic analysis and its significance of 1 743 mental retardation /developmental delay children in Chongqing [J]. Chongqing Med J, 2012, 41(4): 330-332. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 04. 007.
- [80] Kim HK, Kim JH, Kim YM, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea [J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(3): 140-148. DOI: 10.3345/kjp. 2014. 57. 3. 140.
- [81] Accogli A, Calabretta S, St-Onge J, et al. De novo pathogenic variants in N-cadherin cause a syndromic neurodevelopmental disorder with corpus callosum, axon, cardiac, ocular, and genital defects [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(4): 854-868. DOI: 10.1016/j. ajhg. 2019. 09. 005.
- [82] Enns GM, Shashi V, Bainbridge M, et al. Mutations in NGLY1 cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway [J]. Genet Med, 2014, 16(10): 751-758. DOI: 10.1038/gim. 2014. 22.
- [83] Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, et al. Cohen syndrome in the Ohio Amish [J]. Am J Med Genet A, 2004, 128A(1): 23-28. DOI: 10.1002/ajmg. a. 30033.
- [84] Koolen DA, Reardon W, Rosser EM, et al. Molecular characterisation of patients with subtelomeric 22q abnormalities using chromosome specific array-based comparative genomic hybridisation [J]. Eur J Hum Genet, 2005, 13(9): 1019-1024. DOI: 10.1038/sj. ejhg. 5201456.
- [85] Srour M, Mazer B, Shevell MI. Diagnosing Sotos syndrome in the setting of global developmental delay and macrocephaly [J]. J Child Neurol, 2006, 21(4): 287-290. DOI: 10.1177/08830738060210042201.
- [86] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multi-disciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders [J]. Genet Med, 2019, 21(11): 2413-2421. DOI: 10.1038/s41436-019-0554-6.
- [87] Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2021, 23(11): 2029-2037. DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6.
- [88] Liao LH, Chen C, Peng J, et al. Diagnosis of intellectual disability/global developmental delay via genetic analysis in a central region of China [J]. Chin Med J, 2019, 132(13): 1533-1540. DOI: 10.1097/CM9. 0000000000000295.
- [89] Han JY, Jang W, Park J, et al. Diagnostic approach with genetic tests for global developmental delay and/or intellectual disability: single tertiary center experience [J]. Ann Hum Genet, 2019, 83(3): 115-123. DOI: 10.1111/ahg. 12294.
- [90] López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010 [J]. Neurologia, 2014, 29(7): 402-407. DOI: 10.1016/j. nrl. 2013. 10. 006.