

矮身材合并基因变异的表型识别

王依柔¹, 王秀敏^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌遗传代谢科, 上海 200127;

2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心分子遗传诊断科

摘要: 矮身材是儿科内分泌与遗传代谢领域的常见就诊原因, 近年来其遗传性病因日益受到重视。任何影响身高增长相关基因的缺陷均可能导致矮身材, 这些缺陷主要通过干扰生长板软骨细胞的正常增殖与分化来实现。其中, 生长激素-胰岛素样生长因子轴的功能异常是经典机制, 但营养状态、炎症因子、旁分泌信号、细胞外基质以及细胞内信号通路等多种因素也共同参与调控。此类患儿在临床上多伴有身体比例异常、阳性家族史或多系统畸形及功能异常, 且特定基因变异常对应特征性表型。因此, 系统收集表型信息并结合遗传学检测, 已成为实现基因相关矮身材精准诊疗的核心策略。

关键词: 矮身材; 生长板; 遗传病; 致病性变异; 分子诊断

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)12-1287-04 doi:10.11852/zgetbjzz2025-1185

Identification of phenotypes in short stature with genetic variation

WANG Yirou¹, WANG Xiumin^{1,2}

1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Molecular Genetic Diagnosis,

Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Corresponding author: WANG Xiumin, E-mail: wangxiumin1019@126.com

Abstract: Short stature is a common reason for consultation in the field of pediatric endocrinology and genetic metabolism, and its genetic etiology has garnered increasing attention in recent years. Defects in any genes involved in the process of height growth can lead to short stature, primarily by disrupting the normal proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes. While dysfunction of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis represents a classic mechanism, multiple other factors—such as nutritional status, inflammatory cytokines, paracrine signaling, extracellular matrix, and intracellular signaling pathways—are also jointly involved in its regulation. Affected children often present clinically with abnormal body proportions, a positive family history, multisystem malformations or functional impairments, with specific genetic variants frequently correlating with distinct phenotypic profiles. Therefore, the systematic collection of phenotypic information combined with genetic testing has become a core strategy for achieving precision diagnosis and treatment of genetic-related short stature.

Keywords: short stature; growth plate; genetic disorder; pathogenic variants; molecular diagnosis

儿童矮身材是指身高低于同年龄、同性别儿童的第3百分位或平均值2个标准差(standard deviation, SD)以下。身材矮小的原因众多, 包括遗传、营养、环境、内分泌激素紊乱等, 在儿科内分泌遗传代谢领域, 矮身材已成为最常见的就诊原因之一^[1]。随着分子诊断技术的飞速发展, 揭示了相当一部分患者身高偏离背后隐藏的遗传学病因^[2]。传统上, 临床医生主要依据身高标准差、生长速度、体格比例及伴随体征等表型特征来推测可能的病因。然而,

许多遗传性矮身材疾病表现出显著的表型重叠和异质性, 如何对矮身材合并基因变异的表型进行识别已成为现代小儿内分泌遗传代谢学科的重要议题。

本文将系统梳理矮身材合并基因变异的表型识别策略, 重点探讨如何从细微的临床特征中发现遗传性疾病的线索, 如何合理选择基因检测方法, 同时对部分经典矮小综合征进行简要介绍。期望通过这样的探讨, 能够提升临床医生对遗传性矮身材的识别与诊断能力, 最终为患儿提供更精准的个体化管

基金项目: 国家自然科学基金(82170910); 上海儿童脑与发育科学重点实验室(24dz2260100); 国家临床重点专科建设项目(10000015Z155080000004); 国家重点研发计划(2022YFC2703102)

作者简介: 王依柔(1994—), 女, 主治医师, 博士学位, 主要研究方向为小儿内分泌遗传代谢, 表观遗传相关的孟德尔疾病。

通信作者: 王秀敏, E-mail: wangxiumin1019@126.com

理和治疗。

1 基因变异相关矮身材的病因分类

身高(身长)是指人体数值测量的总长度,包括从足底、下肢、脊柱到头顶的总和,身高主要反映了人体骨骼发育的状况。身高的增长是一个精密调控、有序进行的生物学过程。身高增长的本质是骨骼系统,特别是长骨骨髓生长板软骨细胞的增殖、分化、成熟及最终凋亡、成骨化的动态过程^[3]。其中,生长激素-胰岛素样生长因子轴是作用于生长板,刺激线性生长起关键作用的内分泌轴^[4]。此外,生长板软骨细胞的增殖和分化受多种因素调节,如营养、内分泌、炎症因子、细胞外液体、旁分泌、细胞外基质和细胞内机制等。根据影响身高增长的过程,基因变异可大致分为以下几类:1)生长激素分泌基因缺陷、生长激素作用通路基因缺陷;2)旁分泌生长调节因子基因缺陷、软骨细胞外基质基因缺陷、细胞内信号通路基因缺陷;3)细胞基本生理过程基因缺陷;4)DNA 损伤修复基因缺陷、染色体基因组结构异常、遗传印记异常等^[5]。

2 基因变异相关矮身材的临床表型特征

2.1 生长激素分泌或作用缺陷 生长激素(growth hormone, GH)的基因突变可以导致先天性孤立性生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD),致病基因为 *GH1*(OMIM * 139250),可呈常染色体显性或隐性遗传模式,多有家族史的阳性;而对于常染色体隐性遗传模式所导致的孤立性 *GHD-1* 型(OMIM # 262400)患者,使用生长激素后有较高的风险产生抗体,可使外源注射的 rhGH 结合使其失去生物活性,从而导致治疗效果不佳、生长速度再次下降^[6]。治疗期间效果不佳是遗传性 GHD 的重要考量指标,同时 *GH1* 突变的患者可由于 GH 的严重缺乏表现为新生儿低血糖及黄疸延迟,幼稚面容(娃娃脸、前额突出)和体脂分布异常(中心性肥胖)。

垂体转录因子基因的变异不仅引起生长激素缺乏症,更引起联合性垂体激素缺乏症,患者同时伴有促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素及促性腺激素的缺乏^[7]。这些基因包括: *POU1F1* (OMIM * 173110)、*PROP1* (* 601538)、*LHX3* (* 600577)、*LHX3* (* 602146)。患者的临床表现除身材矮小外,还表现为新生儿低血糖、小阴茎、黄疸消退延迟、青春期发育延迟等。在诊断 GHD 时同步评估下丘脑-垂体-肾上腺、下丘脑-垂体-甲状腺轴及下丘脑-

垂体-性腺轴以鉴别。

生长激素作用通路基因缺陷,又称生长激素不敏感或抵抗综合征,是由靶细胞对 GH 不敏感引起的矮小症。Laron 综合征(OMIM # 262500)是典型代表,由 *GHR1* 基因(OMIM * 600946)突变引起,呈常染色体隐性遗传。患者表现为出生后生长速度急剧下降,身高处于-4SD 以下的极端水平,青春期启动时间延迟,智力发育正常。血清 GH 水平升高,而胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3)水平极低^[8]。皮下注射外源性 GH,无法有效提升血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,促身高治疗无效。

2.2 旁分泌生长调节因子、软骨细胞外基质基因及细胞内信号通路基因缺陷 在 GH/IGF-1 这一调控生长板生长的经典通路之外,生长板软骨细胞的有序钙化进程受到多种细胞因子、信号通路和基质成分的精密时空调控。

旁分泌生长调节因子在生长板局部以旁分泌或自分泌方式发挥作用,调控软骨细胞的命运。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)通路,是负向调控软骨细胞增殖的主要通路,该通路的激活会抑制生长板生长。FGFR3 功能获得性突变是软骨发育不全(OMIM # 100800)。患者多表现为躯干正常而四肢短小,智力发育良好,临床不难辨别^[9]。甲状旁腺激素相关蛋白受体(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)-IHH(刺猬信号因子)是调控软骨细胞分化的核心环路。PTHrP 维持软骨细胞增殖, IHH 促进分化并反馈刺激 PTHrP 产生。*PTH1R* (OMIM * 1684680)失活突变导致 Blomstrand 软骨发育不良(OMIM # 215045),是一种致死性短肢畸形,患儿多于出生时或出生后不久死亡^[10]。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)为软骨细胞提供结构支架和丰富的信号微环境,其成分缺陷直接影响生长板的结构和功能^[11]。*ACAN* 基因(OMIM * 155760)编码聚集蛋白聚糖,这是软骨细胞外基质中含量最丰富的蛋白聚糖,是软骨结构的重要组成部分。它通过其大量的糖胺聚糖侧链(如硫酸软骨素)结合水分,为软骨组织提供抗压性和弹性,对维持生长板的正常结构和功能至关重要。*ACAN* 杂合突变是导致家族性矮身材伴或不伴骨龄提前的重要原因,表型多样,可从轻度孤立

性矮身材到严重的骨骼发育不良,患者常伴有骨龄显著加速,导致生长周期缩短,这一特点可与许多其他原因导致的矮身材相鉴别^[12]。*COMP* 基因 (OMIM * 600310) 编码软骨寡聚基质蛋白,它是一种重要的细胞外基质糖蛋白,主要在软骨、韧带和肌腱中表达。它通过与胶原蛋白、聚集蛋白聚糖等其他基质成分相互作用,在维持细胞外基质的稳定性和软骨细胞的正常功能中扮演关键角色。该基因突变导致假性软骨发育不全和多发性骨骺发育不良,表现为短肢型矮身材和关节问题。骨骼 X 光特征性改变为骨骺端仿佛由多个小骨片组成,呈碎片样或斑点状改变;干骺端显著增宽,呈杯口状扩张,边缘不整齐,有时可见临时钙化带增厚、硬化^[13]。

细胞内信号通路基因,这些基因编码胞内信号分子,将细胞外的生长信号转化为具体的生物学效应。如 RAS-MAPK 通路基因,该通路广泛参与细胞增殖、分化和存活,其功能获得性突变导致 RASopathies,如 Noonan 综合征、Costello 综合征等,其矮身材机制复杂,既涉及对 GH-IGF1 轴的间接影响,也可能直接干扰软骨细胞内的信号转导^[14]。由于所有的 RASopathies 都涉及同一信号通路的过度激活,因此这些疾病存在一些表型的重合,包括身材矮小,特殊面容,先天性心脏病和认知发育迟缓^[15]。

2.3 细胞基本生理过程基因缺陷 这类缺陷直接影响细胞的核心功能,如合成代谢、分裂、内环境维持等。由于生长板软骨细胞的活性高度依赖于这些基本过程,其缺陷会直接导致骨骼生长异常。具有代表性的疾病为 3M 综合征,致病基因包括 *CUL7* (OMIM * 609577)、*OBSL1* (OMIM * 610991)、*CCDC8* (OMIM * 614145),影响细胞周期调控,导致严重的产前及产后生长迟缓,伴有特殊面容(三角脸、前额突出、上颌骨发育不全、眉毛浓密、鼻头厚、长人中、突唇、尖下巴等),胸廓畸形及男性性腺功能减退症,大多智力正常^[16]。

2.4 DNA 损伤修复基因缺陷、染色体基因组结构异常、遗传印记异常 这类缺陷不直接干扰细胞生理过程,而是影响了遗传物质本身的稳定性、剂量或表达调控,从而引发广泛的发育问题,生长障碍是其常见的临床表现之一^[17]。

DNA 持续损伤导致基因组不稳定,加速细胞衰老和凋亡,同时伴有高肿瘤风险。*RECQL3* 基因 (OMIM * 604610) 导致 Bloom 综合征 (bloom syndrome, BLM, OMIM # 210900),又称先天性毛细血管扩张性红斑及生长障碍综合征,是一种以产前和生后生长不足、光敏感性皮肤改变、免疫缺陷、胰

岛素抵抗为特征的疾病,为常染色体隐性遗传。需高度警惕的是,BLM 的早发性癌症和随着生长发育出现多种癌症的风险增高,使用生长激素促身高风险极大^[18]。

染色体基因组结构异常因大片段的染色体缺失或重复,导致大量基因的剂量失衡。22q11.2 缺失综合征患病率高达 1/4 000,又称 DiGeorge 综合征,主要临床症状包括生长障碍,免疫缺陷及低钙血症^[19]。7q11.23 缺失所导致的 Williams 综合征,患儿可表现为“精灵貌”特殊面容,生长障碍,先天性心脏病(包括主动脉瓣上狭窄、肺动脉狭窄等),青春期发育提前,社交友好^[20]。1p36 缺失综合征以身材矮小,重度智力发育迟缓,癫痫,特殊面容(小头畸形、前额高而突出、长人中、尖下巴、耳廓异常等)为主要特征^[21]。

印记基因疾病是一组与印记基因表达异常相关的先天性疾病,基因的表达取决于其来自父源还是母源。印记调控区域的缺陷会导致源自双亲的等位基因错误表达(本该沉默的却表达,本该表达的却不表达)^[22]。Silver-Russell 综合征由于以下原因:1) 11p15 印记调控区域异常,该区域包含多个在生长发育中起关键作用的印记基因,该区域印记调控异常时导致母源染色体低甲基化;2) 母源第 7 号染色体单亲二体,其因父源染色体缺失而表达缺失时,会导致对生长信号的抑制效应减弱。主要临床表现包括产前/产后生长迟缓、出生后身材矮小、前额相对突出、三角脸、四肢不对称、喂养困难等^[23]。染色体 15q11.2-q13 区域的遗传物质缺陷可以导致 Prader-Willi 综合征和 Angelman 综合征,前者表现为婴儿期严重的肌张力低下和喂养困难,过渡为儿童期难以遏制的食欲亢进和病态肥胖,并伴有智力障碍、性腺发育不良及身材矮小;后者表现为重度智力障碍、语言缺失或极少量词汇、共济失调步态、癫痫发作以及特征性的频繁大笑^[24]。

3 基因检测在矮身材诊断中的应用

3.1 基因检测的适应症 对于矮小儿童,遗传学检测有助于明确病因,预测 GH 治疗反应,同时早期识别肿瘤风险以避免高风险下的 GH 使用。对于遗传性疾病的识别,也为精准治疗和判断预后提供依据。根据基因变异相关矮身材的临床表型特征,矮身材患者具备以下特征的,临床医生应建议患儿在法律监护人知情同意下,完善遗传学检测:1) 严重矮小者(身高低于正常儿童 3 个 SD 以下的);2) 患儿母亲由异常妊娠史,反复自然流产或死胎者;3) 家族同胞

中有年轻猝死者;4)小于胎龄儿未实现生长追赶者;5)合并智力落后、先天性心脏病、特殊面容、小头畸形,考虑综合征性矮小;6)电解质紊乱、高乳酸、高血氨、肝功能受损等反复或严重生化检测异常者;7)非匀称性矮小/过度生长,影像学提示骨骼畸形或发育不良;8)家族性矮小^[1-2,25-27]。

3.2 常用遗传学检测方法 临床常用的检测方法主要是全外显子组测序(whole exome sequencing, WES),对全部约 2 万个基因的外显子区域进行测序,无需预先设定疾病目标,对表型不典型、高度异质性疾病诊断率最高。但全外显子检测存在一些局限:1)对于大片段缺失或重复、内含子及深部剪切位点变异以及结构变异(如染色体易位、倒位)等难以辨别;2)数据解读需要大量的生物信息学预测、文献回顾甚至功能实验验证,临床医生和遗传咨询师对意义未明变异的解读存在巨大挑战,检测结果需要多学科团队根据患者临床症状进行慎重评估与沟通^[28]。

针对基因变异相关的矮身材患者,其他遗传学检测方法也同样重要。如,染色体核型分析是诊断特纳综合征的金标准,能够有效检测 X 染色体的完全或部分缺失、嵌合体等大型数目与结构异常^[29]。而基因芯片能够高通量、高分辨率地鉴定全基因组范围内的缺失和重复,这对于发现与矮身材相关的微缺失/微重复综合征(如 SHOX 基因缺失、22q11.2 微缺失综合征等)至关重要。此外,针对 Silver-Russell 综合征、Prader-Willi 综合征等印记遗传疾病,DNA 甲基化特异性检测(如甲基化特异性-多重连接依赖性探针扩增法,MS-MLPA)可特异性地识别相关关键基因区域(如 11p15 或 15q11-q13 区域)的甲基化状态异常,从表观遗传学层面明确病因^[30]。

综上,对于基因变异相关的矮身材患者,临床诊断需结合患者具体表型,在提示可能存在遗传性疾病时,灵活选择遗传学检测技术,才能为患者提供精准的遗传学诊断。

本文系统性阐述了基因变异相关的矮身材的病因、临床特征及遗传学诊断策略。矮身材病因复杂,众多基因变异均可导致矮身材,这些变异可影响生长激素轴、软骨细胞外基质、细胞内信号通路、细胞基本生理过程乃至染色体结构与表观遗传调控。遗传性矮身材常伴有特殊体征(如重度矮小、身体比例异常、特殊面容)、多系统受累(如先天性心脏病、智力障碍、特殊面容)和阳性家族史等。这些特征是将遗传性病因与单纯特发性矮小区分开来的重要依

据。这类疾病的明确诊断需借助遗传学检测技术,根据临床表型合理选择检测方法是实现精准诊疗的核心。临床医生需提升对遗传性矮身材的识别能力,整合表型与基因型信息,为患儿提供最优的个体化诊疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国医师协会青春期健康与医学专业委员会,福棠儿童医学发展研究中心,等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11):801-813.
- [2] Li X, Yao R, Chang G, et al. Clinical profiles and genetic spectra of 814 Chinese children with short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4):972-985.
- [3] Cohen LE, Rogol AD. Children with idiopathic short stature: An expanding role for genetic investigation in their medical evaluation[J]. Endocr Pract, 2024, 30(7):679-686.
- [4] Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(6):353-365.
- [5] Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New genetic diagnoses of short stature provide insights into local regulation of childhood growth[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(1):22-37.
- [6] Li Q, Xu Z, Zhang M, et al. Mutations in GH1 gene and isolated growth hormone deficiency (IGHD): A familial case of IGHD type I and systematic review[J]. Growth Horm IGF Res, 2021, 60-61:101423.
- [7] Correa FA, Nakaguma M, Madeira JLO, et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by PROP1 mutations: Update 20 years post-discovery[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(2):167-174.
- [8] Laron Z, Werner H. Laron syndrome-A historical perspective[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(1):31-41.
- [9] Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy[J]. Dev Dyn, 2017, 246(4):291-309.
- [10] Obiezu F, Boyce A, Jüppner H, et al. PTH1R-related jansen metaphyseal chondrodysplasia [M]//Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2025.
- [11] Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix[J]. FEBS J, 2021, 288(24):6850-6912.
- [12] Tang W, Wu KM, Zhou Q, et al. Genotype and phenotype in patients with ACAN gene variants: Three cases and literature review[J]. Mol Genet Genomic Med, 2024, 12(4):e2439.
- [13] Zhou L, Chen J, Liu Q, et al. Case Report: Whole-exome sequencing identified two novel COMP variants causing pseudoachondroplasia[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1267946.

(下转第 1297 页)

- and polycystic ovary syndrome[J]. J Neurosci, 2025, 45(11): e1681242024.
- [16] Wang L, Song L, Liu B, et al. Earlier maternal menarche is associated with shorter newborn telomere length[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(10): 1507-1513.
- [17] Sun LR, Li SY, Guo QS, et al. SPOCK1 involvement in epithelial-to-mesenchymal transition: A new target in cancer therapy? [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 3561-3569.
- [18] Liu YZ, Guo YF, Wang L, et al. Genome-wide association analyses identify *SPOCK* as a key novel gene underlying age at menarche[J]. PLoS Genet, 2009, 5(3): e1000420.
- [19] Boizet-Bonhoure B, Dejardin S, Girard M, et al. Adenomyotic lesions are induced in the mouse uterus after exposure to NSAID and EE2 mixtures at environmental doses [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2003.
- [20] Tsai MC, Hsu CH, Chu SK, et al. Genome-wide association study of age at menarche in the Taiwan Biobank suggests *NOL4* as a novel associated gene[J]. J Hum Genet, 2023, 68(5): 339-345.
- [21] Kang H, Lee CJ. Transmembrane proteins with unknown function (TMEMs) as ion channels: Electrophysiological properties, structure, and pathophysiological roles[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(4): 850-860.
- [22] Jovanovic M, Mitra A, Besio R, et al. Absence of TRIC-B from type XIV osteogenesis imperfecta osteoblasts alters cell adhesion and mitochondrial function - A multi-omics study[J]. Matrix Biol, 2023, 121: 127-148.
- [23] Mehta P, Vishvkarma R, Gupta S, et al. Exome sequencing identified mutations in the *WNT1* and *COL1A2* genes in osteogenesis imperfecta cases[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 449.
- [24] 马超. 基于 SSCs/OCs 探讨木豆异黄酮预防骨质疏松症形成的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- Ma C. Exploring the Mechanism of Cajanin in preventing osteoporosis formation based on SSCs/OCs[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2024. (in Chinese)
- 收稿日期: 2025-02-12 修回日期: 2025-06-24 本文编辑: 李少闻

(上接第 1290 页)

- [14] Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: From pathogenetics to therapeutics[J]. Dis Model Mech, 2022, 15(2): dmm049107.
- [15] Chen H, Li X, Liu X, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: Results from a Chinese cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 29.
- [16] Elsayed S, Elmakkawy GA, Abdelrazek IM, et al. An update on 3M syndrome: Review of clinical and molecular aspects and report of additional families[J]. Am J Med Genet A, 2025, 197(8): e64068.
- [17] Nazaryan-Petersen L, Bjerregaard VA, Nielsen FC, et al. Chromothripsis and DNA repair disorders[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 613.
- [18] Ababou M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability[J]. Mol Genet Metab, 2021, 133(1): 35-48.
- [19] Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic features, diagnosis, and management[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023, 23(4): 213-222.
- [20] Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al. Williams syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 42.
- [21] Jacquin C, Landais E, Poirsier C, et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients[J]. Am J Med Genet A, 2023, 191(2): 445-458.
- [22] Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mammals [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(2): a018382.
- [23] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(2): 105-124.
- [24] Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(3): 587-606.
- [25] Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, et al. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(4): R145-R173.
- [26] Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature[J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33(4): 458-463.
- [27] Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): 3080-3092.
- [28] Aggarwal S. Role of whole exome sequencing for unidentified genetic syndromes [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2021, 33(2): 112-122.
- [29] Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2024, 190(6): G53-G151.
- [30] Dawson AJ, Cox J, Hovanes K, et al. PWS/AS MS-MLPA confirms maternal origin of 15q11.2 microduplication[J]. Case Rep Genet, 2015, 2015: 474097.
- 收稿日期: 2025-09-02 修回日期: 2025-10-15 本文编辑: 王悦