病例报告　DOI：10.11724/jdmu.2026.03.14

POLR3B 纯合突变致低髓鞘化脑白质营养不良 8 型：一家系的遗传学分析

李　辉[1]，王显辉[1]，武志新[2]，王建男[1]，崔晓文[3]，鹿艳丽[4]，崔凤姬[2]

（赤峰市妇产医院 1. 产科；2. 分子遗传室；3. 儿保科；4. 生殖科，内蒙古 赤峰 024000）

［关键词］ *POLR3B* 基因；低髓鞘化脑白质营养不良 8 型；产前诊断

［中图分类号］ R596.1　［文献标志码］ B　文章编号：1671-7295(2026)03-0280-06

Hypomyelinating leukodystrophy type 8 caused by homozygous *POLR3B* mutation: genetic analysis of a family

LI Hui[1], WANG Xianhui[1], WU Zhixin[2], WANG Jiannan[1], CUI Xiaowen[3], LU Yanli[4], CUI Fengji[2]

(1. *Department of Obstetrics*; 2. *Molecular Genetics Division*; 3. *Department of Child Health Care*; 4. *Department of Reproductive Medicine, Chifeng Obstetrics and Gynecology Hospital, Chifeng* 024000, *China*)

［**Keywords**］ *POLR3B* gene; hypomyelinating leukodystrophy type 8; prenatal diagnosis

1　临床资料

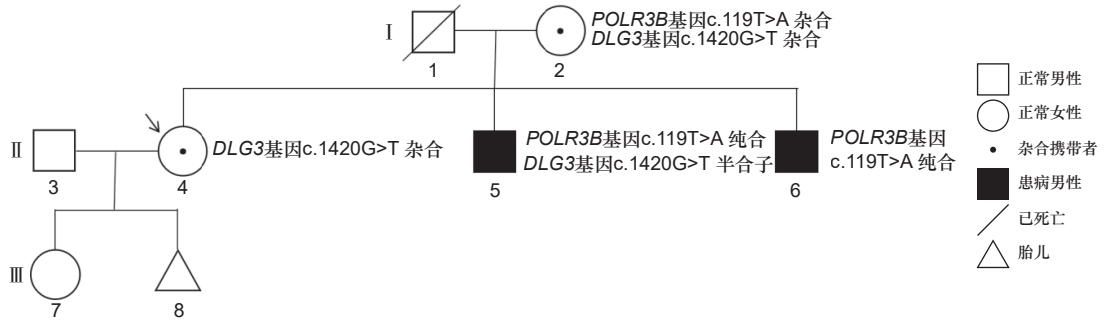
孕妇，32 岁，孕 18 周。因唐氏筛查血清学指标提示 18-三体综合征高风险（1∶276），于 2024 年 6 月 24 日入赤峰市妇产医院产前诊断中心行羊水穿刺以进一步明确诊断。羊水细胞染色体核型分析及染色体拷贝数变异检测（CNV-seq plus）结果显示，胎儿核型及染色体拷贝数变异（CNV）均未见异常。既往生育过一名足月女婴，现已 11 岁，发育正常，身体健康。在遗传咨询中追问家族史发现，孕妇的两名弟弟自幼均未能正常入学就读。两人约 1 周岁后均逐渐出现运动功能障碍，不能独立行走，随后被发现伴有智力发育落后。其中，长弟（22 岁）表现为重度全面性发育迟缓，丧失独立行走能力，无有效言语交流，无法表达基本生理需求（如进食、如厕），日常生活活动完全依赖他人照护；合并可疑视觉功能障碍，但因严重运动障碍无法配合完成标准视力检测，具体屈光状态及矫正预后尚待进一步评估。次弟（16 岁）表现为中度运动发育迟缓，独立行走能力存在但步态不稳；语言功能呈有限表达性，可完成简单语句交流；合并屈光不正（近视，等效球镜度约−5.00 D），经矫正后日常生活视觉功能可代偿。两例患者均存在不同程度的神经认知功能障碍，导致无法适应常规教育体系，需长期康复与支持性干预。

进一步家系调查发现，孕妇父亲因脑出血于 50 岁时去世，母亲（55 岁）及外公外婆、爷爷奶奶等直系亲属均无类似病史。家系图谱（图 1）高度怀疑遗传性疾病，遂对其家系进行全外显子组测序及 *POLR3B* 基因 Sanger 验证，结果显示，孕妇长弟 *POLR3B* 基因 c.119T＞A（p.V40E）纯合变异（意义未明），相关疾病为低髓鞘化脑白质营养不良 8 型（hypomyelinating leukodystrophy type 8, HLD8）。家系验证证实该变异为母源遗传（母亲为杂合携带者）；孕妇父亲已故，据家属回忆推定表型正常，结合遗传规律，推测父亲为该变异携带者，但因去世未能验证。进一步家系分析显示，孕妇次弟于该位点呈纯合变异，孕妇未见变异（野生型），提示孕妇未遗传该致病等位基因，家系共分离结果符合常染色体隐性遗传模式（图 2）。此外，

基金项目：赤峰市自然科学科研课题（SZR2026062）；内蒙古医学科学院公立医院联合基金项目（2024GLLH1048）

第一作者简介：李 辉（1985—），女，副主任医师。E-mail：15848963806@163.com

通信作者：崔凤姬，主管检验师。E-mail：15547656278@163.com



1. 孕妇父亲已故，据家属回忆推定表型正常，结合遗传规律，推测父亲为该变异携带者，但因去世未能验证；2. 母亲表型正常，为 *POLR3B* 基因 c.119T＞A（p.V40E）及 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）杂合携带者。3. 孕妇丈夫；4. 孕妇（箭头示），表型正常，其 *DLG3* 基因为 c.1420G＞T（p.E474*）杂合携带者；*POLR3B* 基因未见变异。5. 孕妇长弟表现为重度智力障碍及全面发育迟缓，基因检测显示 *POLR3B* 基因 c.119T＞A（p.V40E）纯合变异，且 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）呈半合子状态；6. 次弟表现为中度智力障碍及语言表达受限（症状较其兄长略轻），基因检测仅检出 *POLR3B* 基因 c.119T＞A（p.V40E）纯合变异，*DLG3* 基因未见变异。

图 1　*POLR3B* 纯合突变所致 HLD8 的家系图

Fig. 1　Pedigree of a family with HLD8 caused by homozygous *POLR3B* mutation

孕妇长弟还检出 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）半合子无义突变（X 连锁，可能致病），相关疾病为 IDD90，家系验证显示，孕妇及其母为该变异杂合携带者，次弟该位点未见变异（野生型）（图 3），鉴于次弟具有相似临床表型但未携带该 *DLG3* 变异，故考虑此变异与该家系主要表型（HLD8 相关表型）关联性不强。见表 1。

基于上述遗传学证据，我们对本次妊娠的胎儿（羊水）行 CNV-seq plus 检测，结果未见异常（图 4）。因此判断胎儿仅为致病基因的携带者，不会发病。孕妇最终于 2024 年 11 月 22 日剖宫产顺利分娩一健康女婴，截至 2026 年 5 月 22 日，婴儿发育一切正常。本研究已通过本院伦理委员会审查（KY-2024-06-24-01），并获得所有参与者的知情同意。

2　讨　论

低髓鞘性脑白质营养不良（hypomyelinating leukodystrophies，HLDs）是一组以中枢神经系统髓鞘发育不全为特征的罕见遗传性神经疾病，具有明显的临床异质性和遗传异质性。HLD8 为该组疾病的重要亚型，由 *POLR3B* 基因突变引起[1]，目前全球报道尚不足百例，属极罕见的常染色体隐性遗传病，精确流行病学数据尚待大规模队列研究进一步明确[2]。

POLR3B 基因定位于 12q23.3，编码 RNA 聚合酶Ⅲ第二大亚基，参与 5S rRNA 和 tRNA 合成，对髓鞘脂质代谢及神经元稳态至关重要，其功能缺失可导致广泛的髓鞘形成障碍及多系统受累[1]。V523E 等热点突变已在多个人群中报道，典型表型为儿童早期起病的非进行性小脑共济失调，MRI 可示弥漫性髓鞘发育不良及小脑萎缩，但认知功能相对保留，且常合并性腺功能减退、少牙症及特征性眼动异常[3-5]。本研究检出的全新 c.119T＞A（p.V40E）变异，进一步拓展了 *POLR3B* 的致病变异谱。

本研究中孕妇的两名弟弟均为携带该变异的纯合状态。经 ACMG 指南解读，该变异依据 PM2、PP3 及家系共分离证据（PM3、PP1），评级由“意义未明”升级为“可能致病性”。值得注意的是，本家系呈现出较典型 HLD8 更为严重的表型谱：两名患者均存在严重的神经认知功能障碍，无法适应常规教育。长弟（22 岁）表现为重度全面性发育迟缓，丧失独立行走与言语交流能力，日常生活完全依赖照护；次弟（16 岁）亦表现为中度运动发育迟缓及语言表达受限。这一发现不仅提示 p.V40E 变异可能与更严重的神经发育倒退相关，也凸显了 HLD8 临床表型的显著异质性。此外，本家系未见典型的性腺功能减退，提示即使缺乏经典内分泌表型，*POLR3B* 相关 HLD8 仍需纳入重症发育迟缓的鉴别诊断。

DLG3 基因定位于 Xq13.1，编码突触相关蛋白 102（SAP102）。作为膜相关鸟苷酸激酶（MAGUK）蛋白家族的重要成员[6]，SAP102 在幼龄及成熟神经元中均呈高表达状态，且特异性定位于兴奋性突触的突触后致密区[7]。值得注意的是，*DLG3* 是首个被发现与谷氨酸受体介导的突触后信号传导相关的 X 连锁智力障碍（XLID）致病基因，该信号传导过程在大脑发育阶段的突触形成及可塑性调控中扮演着不可或缺的角色[8]。相关疾病 IDD90 为 X 染色体连锁遗传，主要临床表型包括斜视、高腭弓、肌张力减退、精神运动发育迟缓、轻至重度的智力障碍、语言发育迟缓，部分患者伴癫痫发作，已有女性患者的报道。既往研究证实，*DLG3* 突变是 XLID 的罕见病因，截至目前仅见 5 个相关家系报道，共 17 例受累男性患者，表型均为中度至重度智力障碍（ID）[7, 9]。在 11 例突变携带女



A. 孕妇长弟 Sanger 验证结果，箭头示 c.119T＞A，纯合变异位点；B. 孕妇次弟 Sanger 验证结果，箭头示 c.119T＞A，纯合变异位点；C. 孕妇母亲 Sanger 验证结果，箭头示 c.119T＞A，杂合变异位点；D. 孕妇本人 Sanger 验证结果，箭头示该位点未见变异（野生型）。*POLR3B* 基因相关疾病为 HLD8。

图 2　孕妇及其家系 *POLR3B* 基因 c.119T＞A 位点 Sanger 测序验证结果

Fig. 2　Sanger sequencing validation of the *POLR3B* c.119T＞A variant in the pregnant woman and her family members

性中，1 例表现为轻度 ID，另有 1 例来自其他家系的女性携带者不仅表现为轻度 ID，还伴有癫痫发作；然而，这些有临床表型的女性均未出现 X 染色体失活偏倚模式[7, 9]。本研究进一步丰富了 *DLG3* 突变所致智力障碍的表型谱，为该基因突变的临床关联提供了新的病例依据。

本研究中，孕妇的长弟另检出一个 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）位点半合子突变。该变异为无义变异，预测导致蛋白质合成提前终止，依据 ACMG 指南评级为可能致病（PM2+PP3+PVS1），既往未见报道。考虑该变异遗传自母亲，验证结果显示，孕妇母亲为该位点杂合突变携带者；次弟该基因位点验证为阴性。由于长弟携带 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）半合子突变，其临床表现包括智力障碍、发育迟缓、



A. 孕妇长弟 Sanger 测序验证结果，箭头示 c.1420G＞T，半合子变异；B. 孕妇次弟 Sanger 测序验证结果，箭头示该位点未见变异（野生型）；C. 孕妇母亲 Sanger 测序验证结果，箭头示 c.1420G＞T，杂合变异；D. 孕妇本人 Sanger 测序验证结果，箭头示 c.1420G＞T，杂合变异。*DLG3* 基因相关疾病为 IDD90。

图 3　孕妇及其家系 *DLG3* 基因 c.1420G＞T 位点 Sanger 测序验证结果

Fig. 3　Sanger sequencing validation of the *DLG3* c.1420G＞T variant in the pregnant woman and her family members

肌张力减退及斜视等 IDD90 的典型症状。因此推断长弟可能有两个基因受累，主要依据如下：其一，长弟出现脑结构异常、共济失调、脊柱侧凸及肌无力等症状，这些表现超出了单纯 *DLG3* 突变的典型表型谱，更符合 HLD8 的临床特征；其二，次弟 *DLG3* 基因位点为阴性，临床症状较轻；而长弟同时携带 *DLG3* 突变且症状更重，提示 *DLG3* 突变可能加重表型；其三，从分子机制而言，*DLG3* 突变可致突触信号传导障碍，若同时合并髓鞘形成障碍相关基因变异，两者可产生协同效应，进而使神经功能损害叠加。值得注意的是，该家系中，孕妇本人也携带 *DLG3* 基因 c.1420G＞T（p.E474*）的 X 连锁基因，并生产女胎。鉴于 X 连锁隐性遗传特点，建议后续对其两个女儿也行基因检测以明确携带状态，为将来的生育咨询提供依据。

表 1　孕妇及其家系基因检测结果

Tab. 1　Genetic testing results of the pregnant woman and her family members

受检者	基因	参考序列	HG19 位置	致病变异	合子状态	遗传方式	ACMG 变异分类	来源
孕妇长弟	*POLR3B*	NM_018082.6 Exon3	chr12:106760307	c.119T＞A（p.V40E）	纯合	AR	3类-意义未明(A)	母亲(杂合)；父亲(未知)
孕妇次弟	*POLR3B*	NM_018082.6 Exon3	chr12:106760307	c.119T＞A（p.V40E）	纯合	AR	3类-意义未明(A)	母亲(杂合)；父亲(未知)
孕妇	*POLR3B*	NM_018082.6 Exon3	chr12:106760307	未见变异	野生型		未见变异	未遗传(母源；父源未知)
孕妇长弟	*DLG3*	NM_021120.4 Exon10	chrX:69699014	c.1420G＞T（p.E474*）	半合子	XL	2类-可能致病	母亲(杂合)
孕妇次弟	*DLG3*	NM_021120.4 Exon10	chrX:69699014	未见变异	半合子(野生型)		未见变异	未遗传(母源；父源未知)
孕妇	*DLG3*	NM_021120.4 Exon10	chrX:69699014	c.1420G＞T（p.E474*）	杂合	XL	2类-可能致病	母亲(杂合)；父亲（正常/未验证）

注：AR：常染色体隐性遗传；XL：X连锁隐性遗传。

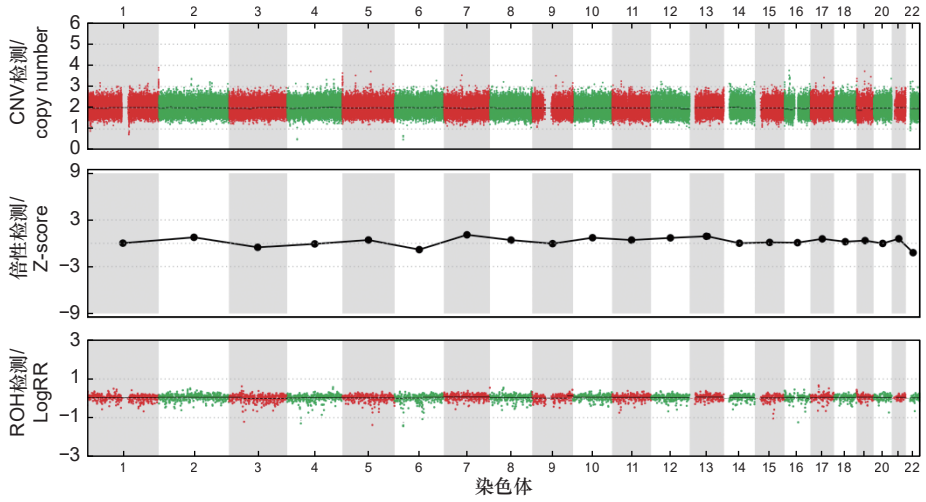


图 4　CNV-seq plus 检测分析图谱

Fig. 4　CNV-seq plus detection and analysis plot from amniotic fluid

综上所述, 本研究运用 NGS 技术明确了一家系复杂神经发育表型的遗传学病因, 并对孕妇进行了有效的产前诊断。本研究鉴定了 *POLR3B* 基因的一个新的可能致病的纯合变异 c.119T＞A（p.V40E), 明确了患病兄弟的病因, 拓展了该疾病的表型谱与变异谱。同时本研究还鉴定了 *DLG3* 基因的致病突变 c.1420G＞T（p.E474*), 揭示了孕妇长弟表型更为严重的双基因协同机制。上述发现为该家系的产前诊断与遗传咨询提供了重要依据。

参考文献:

[1] Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in POLR3B, encoding the second largest subunit of Pol Ⅲ, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(5): 652-655. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.006.

[2] Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations[J]. Neurology, 2014, 83(21): 1898-1905. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001002.

[3] Daoud H, Tétreault M, Gibson W, et al. Mutations in POLR3A and POLR3B are a major cause of hypomyelinating leukodystrophies with or without dental abnormalities and/or hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Med Genet, 2013, 50(3): 194-197. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101357.

[4] Ghoumid J, Petit F, Boute-Benejean O, et al. Cerebellar hypopla-

sia with endosteal sclerosis is a POLR3-related disorder[J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(8): 1011-1014. DOI: 10.1038/ejhg.2017.73.

[5] Verberne EA, Dalen Meurs L, Wolf NI, et al. 4H leukodystrophy caused by a homozygous POLR3B mutation: further delineation of the phenotype[J]. Am J Med Genet Part A, 2020, 182(7): 1776-1779. DOI: 10.1002/ajmg.a.61600.

[6] Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase Ⅲ subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(5): 644-651. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.003.

[7] Tarpey P, Parnau J, Blow M, et al. Mutations in the DLG3 gene cause nonsyndromic X-linked mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(2): 318-324. DOI: 10.1086/422703.

[8] Müller BM, Kistner U, Kindler S, et al. SAP102, a novel postsynaptic protein that interacts with NMDA receptor complexes *in vivo*[J]. Neuron, 1996, 17(2): 255-265. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80157-9.

[9] Zanni G, van Esch H, Bensalem A, et al. A novel mutation in the DLG3 gene encoding the synapse-associated protein 102 (SAP102) causes non-syndromic mental retardation[J]. Neurogenetics, 2010, 11(2): 251-255. DOI: 10.1007/s10048-009-0224-y.

（收稿日期：2026-03-04；修回日期：2026-06-13）

责任编辑：郭锦秋

2026 年《大连医科大学学报》征订启事

《大连医科大学学报》（ISSN 1671-7295 CN 21-1369/R）是大连医科大学主办的反映多学科科研及医疗的理论性学术期刊，为“中国科技论文统计源期刊”（中国科技核心期刊）。目前，本刊已被 8 种国际重要数据库收录。包括：（1）美国《化学文摘》（CA，Chemical Abstracts）；（2）日本科学技术振兴机构数据库（JST，Japan Science and Technology Agency）；（3）荷兰《医学文摘》（EM，Excepta Media）；（4）美国《剑桥科学文摘（自然科学版）》（CSA Natural Science）；（5）美国《乌利希期刊指南》（Ulrich PD，Ulrich's Periodicals Directory）；（6）荷兰《文摘与引文数据库》（Scopus）；（7）英国《农业与生物科学研究文摘》（CAB Abstracts，Centre for Agriculture and Bioscience Abstracts）；（8）英国《公共健康》（Global Health）。

本刊为双月刊，96 页，逢双月出版。主要刊载专家述评、基础医学、临床医学、综述、病例报告等方面的文章，对省、市级以上科研基金项目论文予以优先发表。本刊特点是能集中报道科研新进展和新成果，探讨目前医学新技术和新方法，为医学高校教师及临床医生进行医学研究提供参考和拓宽思路。文章资料翔实，切合实际，可读性强，彩色印刷，装帧美观。

本刊国内定价 12.00 元/册，全年 72.00 元/册。订阅者可将款直接寄至大连市旅顺南路西段 9 号（邮编 116044），大连医科大学学报编辑部收，并注明订阅《大连医科大学学报》2026 年份数。

网址：http://journal.dmu.edu.cn

电话（传真）：0411-86110140　　E-mail：jdmu@dmu.edu.cn；dlykdxxb@163.com