doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504002

论著·临床研究

*FGFR3*基因变异所致疾病的临床特征及基因变异分析

顾世立[1] 应令雯[1] 常国营[1,2] 李辛[1] 李娟[1] 丁宇[1] 姚如恩[3] 郁婷婷[3] 王秀敏[1,2]

（上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 1.内分泌遗传代谢科；
2.临床研究病区；3.遗传分子诊断科，上海 200127）

［摘要］**目的** 分析*FGFR3*基因变异患儿的基因型-表型特点，提高临床医生对相关疾病的认识。**方法** 回顾性分析2012年1月—2023年12月在上海儿童医学中心经全外显子组测序确诊的95例0~18岁*FGFR3*基因变异患儿的临床资料，其中22例软骨发育不全（achondroplasia, ACH）患儿和10例软骨发育不良（hypochondroplasia, HCH）患儿纳入后续表型分析。**结果** 95例患儿中，52例（55%）为ACH，24例（25%）为HCH，9例（9%）为致死性侏儒症，3例（3%）为综合征型骨骼异常，2例（2%）为严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病，5例（5%）诊断待明确。c.1663G>T为新发现变异位点。22例ACH患儿均表现为非匀称性矮小伴肢体发育不良，常伴大头畸形、鼻梁凹陷、弓形腿和前额突出，其中17例（77%）合并并发症。10例HCH患儿主要表现为非匀称性矮小、肢体发育不良和鼻梁凹陷。**结论** ACH是*FGFR3*基因变异最常见的疾病类型，错义变异是其主要变异形式。受体活化程度的强弱与骨骼发育异常临床表型的严重程度有关。

［中国当代儿科杂志，2025，27（10）：1259-1265］

［关键词］成纤维细胞生长因子受体3；基因变异；骨骼发育异常；软骨发育不全；儿童

Clinical features and variant spectrum of *FGFR3*-related disorders

GU Shi-Li, YING Ling-Wen, CHANG Guo-Ying, LI Xin, LI Juan, DING Yu, YAO Ru-En, YU Ting-Ting, WANG Xiu-Min. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Wang X-M, Email: wangxiumin1019@126.com)

Abstract: Objective To study genotype-phenotype correlations in children with *FGFR3* variants and to improve clinical recognition of related disorders. **Methods** Clinical data of 95 patients aged 0-18 years harboring *FGFR3* variants, confirmed by whole-exome sequencing at Shanghai Children's Medical Center from January 2012 to December 2023, were retrospectively reviewed. Detailed phenotypic characterization was performed for 22 patients with achondroplasia (ACH) and 10 with hypochondroplasia (HCH). **Results** Among the 95 patients, 52 (55%) had ACH, 24 (25%) had HCH, 9 (9%) had thanatophoric dysplasia, 3 (3%) had syndromic skeletal dysplasia, 2 (2%) had severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans, and 5 (5%) remained unclassified. A previously unreported *FGFR3* variant, c.1663G>T, was identified. All 22 ACH patients presented with disproportionate short stature accompanied by limb dysplasia, commonly with macrocephaly, a depressed nasal bridge, bowed legs, and frontal bossing; complications were present in 17 (77%). The 10 HCH patients predominantly exhibited disproportionate short stature with limb dysplasia and depressed nasal bridge. **Conclusions** ACH is the most frequent phenotype associated with *FGFR3* variants, and missense variants constitute the predominant variant type. The degree of FGFR3 activation appears to correlate with the clinical severity of skeletal dysplasia.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(10): 1259-1265]

Key words: Fibroblast growth factor receptor 3; Genetic variant; Skeletal dysplasia; Achondroplasia; Child

［收稿日期］2025-04-01；［接受日期］2025-09-12

［基金项目］儿童罕见病诊断关键技术与治疗靶点发现及转化医学研究（2023YFC2706305）；2024年医疗服务与保障能力提升（国家临床重点专科建设）项目（10000015Z155080000004）。

［作者简介］顾世立，女，硕士研究生。

［通信作者］王秀敏，女，主任医师，教授。Email：wangxiumin1019@126.com。

成纤维细胞生长因子受体 3（fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3）是一类跨膜受体酪氨酸激酶，在成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factors, FGFs）作用下激活下游信号，参与胚胎生成、血管生成、损伤修复等多种生理过程，在骨骼分化和稳态维持方面具有重要意义[1-3]。其异常表达常导致不同类型的骨骼发育异常。既往研究表明，*FGFR3*基因变异相关疾病表型差异较大，涵盖从相对轻型的软骨发育不良（hypochondroplasia, HCH），较为严重的软骨发育不全（achondroplasia, ACH），到致死性侏儒症（thanatophoric dysplasia, TD）、严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病（severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans, SADDAN）等，但不同基因型与所致疾病和临床表型之间的关系尚未完全明确[4-7]。此外，*FGFR3*基因的体细胞变异也与部分癌症相关，如多发性骨髓瘤、泌尿系肿瘤等，提示*FGFR3*基因与癌症存在潜在关联[8-9]。

然而，目前针对*FGFR3*基因变异患儿的队列研究较少，临床数据有限。本研究纳入我中心确诊的 95 例*FGFR3*基因变异患儿，分析其基因型-表型特点，并与既往报道病例进行对比，以增加临床医生对本病的认识。

1　资料与方法

1.1　研究对象

回顾性纳入 2012 年 1 月—2023 年 12 月于上海儿童医学中心就诊，并经全外显子组测序证实存在*FGFR3*基因变异的 95 例 0~18 岁患儿（含产前诊断）。其中，有完整临床随访数据的 ACH 患儿 22 例和 HCH 患儿 10 例被纳入后续临床表型的统计分析（随访时间 1~10 年）。

纳入标准：基因确诊为*FGFR3*基因变异者。排除标准：（1）临床表现疑似 ACH 或 HCH 等骨骼发育异常疾病，且经基因检测排除*FGFR3*基因变异者；（2）临床资料不全者。

本研究经我院伦理委员会批准（SCMCIRB-K2020060-1），并获得患儿监护人知情同意。

1.2　诊断标准

ACH 诊断标准参考 2021 年《软骨发育不全诊断及治疗专家共识》[10]，包括：（1）临床表现：非匀称性矮小及四肢短小（身高<–3 *SD*，臂展/身高<0.96）；四肢近端缩短；大头畸形伴前额突出（头围>1 *SD*）；面中部发育不良，鼻梁扁平、鼻棘短小及鼻前倾；手指短小和三叉戟手。（2）影像学检查：骨盆和股骨的单次前后位 X 线片提示方形髂翼；扁平、水平移位的髋臼；坐骨切迹明显变窄；股骨近端透亮度增加，腰椎椎弓根间距变窄。（3）基因检测：*FGFR3*基因存在 c.1138G>A 或 c.1138G>C 变异。

HCH 诊断需结合临床表现与基因检测，表型类似 ACH 但程度较轻，表现为身材矮小、四肢缩短，无 ACH 典型的三叉戟手和特征性面容。常见*FGFR3*基因变异包括 c.1620C>A 和 c.1620C>G，亦可见其他位点变异。

1.3　临床数据收集

通过门诊病历、随访等方式收集 22 例 ACH 和 10 例 HCH 患儿的临床数据，包括：（1）性别、身高、体重、出生日期、诊断日期等基本信息；（2）患儿表型和并发症；（3）基因检测结果；（4）患儿及其直系亲属（父母、祖父母和外祖父母）的肿瘤史。

1.4　遗传学检测

通过全外显子组测序明确患儿变异基因。采集患儿及其父母外周血 2 mL，置于乙二胺四乙酸管中保存并用于检测。利用 Illumina 测序平台进行高通量测序，采用 Agilent Sureselect 方法捕获外显子，所测序数据经 NextGENe®软件进行匹配分析，再经 Ingenuity 在线软件系统进行变异的过滤及解释，最后用 Sanger 测序验证候选变异基因。

依据美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）指南[11]对检测到的变异分为：良性（benign）、可能良性（likely benign）、意义不明确（variant of uncertain significance）、可能致病（likely pathogenic）、致病（pathogenic）。针对新的变异位点利用 Alamut 等蛋白功能软件进行功能预测。

1.5　文献回顾

通过检索中国知网、万方数据知识服务平台和 PubMed 数据库，以“软骨发育不全”“软骨发育不良”“achondroplasia”“hypochondroplasia”为关键词，检索建库以来至 2023 年 12 月发表的相关文献，最终选取 2000 年 1 月—2023 年 10 月国内外报道的 ACH 患者 308 例及 HCH 患者 95 例，与本中心患儿进行对比分析。

1.6　统计学分析

采用 R 4.5.0 软件分析相关研究数据。计数资料采用 Barnard 精确检验进行分析，以双侧 *P*<0.05

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *FGFR3*基因变异谱

2012 年 1 月—2023 年 12 月期间至我院完善基因检测的患儿中，共有 95 例（含产前诊断）患儿存在 *FGFR3* 基因变异。95 例患儿中，52 例（55%）为 ACH，24 例（25%）为 HCH，9 例（9%）为 TD，2 例（2%）为 SADDAN，3 例（3%）为综合征型骨骼异常，5 例（5%）因临床表型与基因变异所致疾病不符而未能明确诊断。见表 1。

表 1 95 例患儿 *FGFR3* 基因变异谱及其临床表型

*FGFR3*基因变异	来源	例数	男/女 (例)	ACMG致病性评级及依据
软骨发育不全		52	26/22*	
c.1138G>A(p. Gly380Arg)	新发	50	25/21*	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PP3+PP4)
	母亲	2	1/1	
软骨发育不良		24	12/12	
c.1620C>G(p. Asn540Lys)	新发	11	4/7	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PM2+PP3)
	母亲	1	1/0	
c.1620C>A(p. Asn540Lys)	新发	7	4/3	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PM2+PP3)
c.791C>T(p. Thr264Met)$	母亲	1	1/0	P(PS1+PM1+PM2+PP3+PP5)
c.833A>G(p. Tyr278Cys)	新发	1	0/1	LP(PM1+PM2+PP3+PP5)
c.1127T>A(p. Ile376Asn)	母亲	1	1/0	LP(PM1+PM2+PP3+PP5)
c.1612A>G(p. Ile538Val)	母亲	1	0/1	LP(PM1+PM2+PP3+PP5)
c.1619A>G(p. Asn540Ser)	父亲	1	1/0	P(PS1+PM1+PM2+PP3+PP5)
严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病		2	0/2	
c.1948A>C(p. Lys650Gln)	新发	1	0/1	P(PS1+PM1+PM2+PM6+PP3+PP5)
c.1949A>C(p. Lys650Thr)	新发	1	0/1	P(PS1+PS2+PM1+PM2+PP3+PP5)
致死性侏儒症		9	NA#	
c.742C>T(p. Arg248Cys)	新发	6	NA#	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PM2+PP3)
c.1118A>G(p. Tyr373Cys)	新发	1	NA#	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PM2+PP3)
c.1948A>G(p. Lys650Glu)	新发	1	NA#	P(PS1+PS3+PS4+PM1+PM2+PP3)
c.2421A>G(p. *807Trpext*101)	新发	1	NA#	P(PS1+PM2+PM4+PP3+PP5)
Muenke综合征		1	0/1	
c.749C>G(p. Pro250Arg)	新发	1	0/1	P(PS1+PS3+PM1+PM2+PP3)
Crouzon综合征伴黑棘皮病		1	0/1	
c.1172C>A(p. Ala391Glu)	新发	1	1/0	P(PS1+PM1+PM2+PP3+PP5)
泪–耳–牙–指(趾)综合征/Levy-Hollister综合征		1	0/1	
c.1537G>A(p. Asp513Asn)	父亲	1	0/1	VUS(PM1+PM2+PP3)
临床未确诊&		5	2/3	
c.402C>G(p. Asp134Glu)ω	父亲	1	0/1	VUS(PM2+BP4)
c.1078G>A(p. Glu360Lys)	父亲	1	1/0	VUS(PM2)
c.1135T>C(p. Tyr379His)@	母亲	1	0/1	LP(PM1+PM2+PP3+PP5)
c.1663G>T(p. Val555Leu)ψ	母亲	1	0/1	LP(PM1+PM2+PM5+PP3)
c.2005C>G(p. Arg669Gly)ζ	新发	1	1/0	VUS(PM1+PM2+PP3)

注：［ACMG］美国医学遗传学和基因组学学会；［P］致病；［LP］可能致病；［VUS］意义不明确。本研究纳入的所有受试者均为杂合变异。*示另有 4 例为产前诊断后终止妊娠。$示该患儿外婆、舅舅、表哥均携带该致病变异。#示 9 例患儿为产前诊断后终止妊娠。&示该类患儿大部分以身材矮小就诊，但因临床表现与基因突变所致疾病不符而未能明确诊断。ω示该患儿表现为生长激素缺乏症。@示该患儿临床表现为身材矮小，除 *FGFR3* 基因变异外，还存在 *NPR2* 基因 c.2720C>T（Thr907Met）变异；*NPR2* 基因变异同样可以导致身材矮小、肢端发育不良，表现为常染色体隐性遗传模式。ψ示该患儿临床表现为房间隔缺损和身材矮小症，该位点变异既往未被报道。ζ示该患儿表现为生长激素缺乏、肥胖和牙列不齐。

52 例 ACH 患儿均存在 *FGFR3* 基因 c.1138G>A 杂合变异，其中 2 例为母系遗传，其余为新发变异。24 例 HCH 患儿中，12 例（50%）存在 c.1620C>G 杂合变异，7 例（29%）存在 c.1620C>A 杂合变异；其余 5 例分别存在 c.791C>T、c.833A>G、c.1127T>A、c.1612A>G 和 c.1619A>G 杂合变异。9 例 TD 患儿中，c.742C>T 为最常见的变异（6 例，67%）。有 1 例患儿存在 c.1663G>T 杂合变异，既往未见报道，根据 ACMG 指南评级为可能致病变异。然而，该变异为母系遗传，且患儿及其母亲仅表现为身材矮小，未见其他表型，因此其致病性仍待进一步验证。

95 例患儿中，94 例（99%）为错义变异，且绝大多数变异位于 9 号外显子（56 例，59%），其次是 12 号外显子（10 例，11%）和 7 号外显子（9 例，9%）。见图 1。

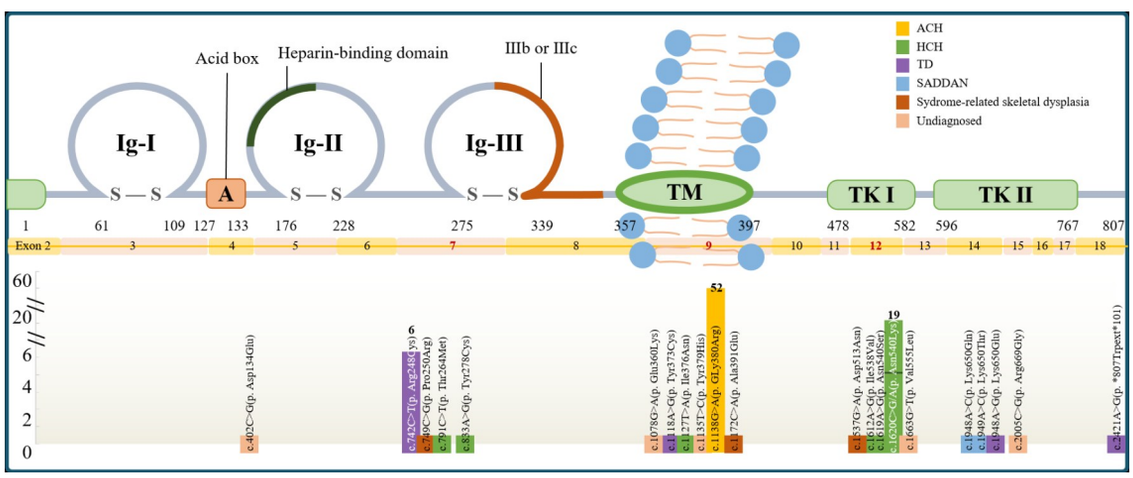


图 1　本队列 *FGFR3* 基因变异位点模式图　［ACH］软骨发育不全；［HCH］软骨发育不良；［TD］致死性侏儒症；［SADDAN］严重的软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病；［Sydrome-related skeletal dysplasia］综合征型骨骼发育异常；［Undiagosed］临床未确诊；［Ig］免疫球蛋白样结构域；［Acid box］酸性盒；［Heparin-binding domain］肝素结合域；［TM］跨膜结构域；［TK］酪氨酸激酶结构域。图中自上而下依次展示了 FGFR3 蛋白结构图、*FGFR3* 基因外显子结构图和本研究患儿基因变异位点分布。柱状图显示各变异位点在队列中的出现频次。变异主要集中于第 7 号、9 号和 12 号外显子处，分别对应 FGFR3 蛋白的 IgⅢ结构域前半段、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域。相关临床表型以 ACH、HCH 和 TD 为主。

2.2　ACH 临床表型特征

22 例 ACH 患儿均表现为典型非匀称性矮小伴肢体发育不良（22 例，100%），常见表型包括大头畸形（16 例，73%）、鼻梁凹陷（15 例，68%）、弓形腿（12 例，55%）、前额突出（11 例，50%）、中面部发育异常（9 例，41%）和三叉戟手（9 例，41%），智力发育均正常。17 例（77%）患儿合并并发症，包括脑积水 9 例（5 例行手术）、肘关节伸展受限 9 例、脊椎异常（胸腰椎后突、椎管狭窄等）8 例、阻塞性睡眠呼吸暂停 6 例、黑棘皮病 6 例、中耳功能障碍/听力异常 3 例、关节活动过度 3 例。

本队列中肘关节伸展受限、婴儿肌张力低下、黑棘皮病和肥胖的发生率高于已报道病例（P<0.05）；而前额突出、三叉戟手和胸廓发育不全的发生率相对较低（P<0.05）。见表 2。此外，文献中尚有 ACH 患者合并肿瘤、眼部病变、牙齿发育异常、胆道闭锁等相关报道，但在本队列中均未观察到。

2.3　HCH 临床表型特征

10 例 HCH 患儿均表现为非匀称性矮小，常见表现包括肢体发育不良（8 例，80%）、鼻梁凹陷（8 例，80%）、大头畸形（6 例，60%）、短指（5 例，50%）、前额突出（5 例，50%）和黑棘皮病（5 例，50%）。1 例因黑色素瘤行手术治疗，1 例因脑积水行外科干预，另有 1 例因再生障碍性贫血行造血干细胞移植治疗。本队列中鼻梁凹陷、肢体发育不良、短指和前额突出较已报道病例更常见（P<0.05），未见智力障碍。见表 3。

表2　本队列和国内外既往报道ACH患儿临床表型对比

临床表型	本中心队列 (*n*=22)		已报道病例 (*n*=308)		*P*值
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	
驼背	4	18.2	27	8.8	0.153
弓形腿	12	54.5	199	64.6	0.420
不成比例矮小	22	100	303	98.4	0.937
脊椎异常（胸腰椎后凸、椎管狭窄）	8	36.4	135	43.8	0.609
肢体发育不良	22	100	297	96.4	0.536
大头畸形	16	72.7	273	88.6	0.624
中面部发育异常	9	40.9	174	56.5	0.167
肘关节伸展受限	9	40.9	53	17.2	0.014
前额突出	11	50.0	283	91.9	<0.001
阻塞性睡眠呼吸暂停	6	27.3	41	13.3	0.071
三叉戟手	9	40.9	244	79.2	<0.001
鼻梁凹陷	15	68.2	202	65.6	0.851
婴儿肌张力低下	2	9.1	3	1.0	0.048
中耳功能异常、听力影响	3	13.6	35	11.4	0.945
关节活动过度	3	13.6	16	5.2	0.114
黑棘皮病	6	27.3	20	6.5	0.006
肥胖	3	13.6	4	1.3	0.018
胸廓发育不全	1	4.5	83	26.9	0.023

注：［ACH］软骨发育不全。因两队列样本量相差较大且分布不均衡，考虑该情况下卡方检验和Fisher精确检验可能存在偏倚，故使用Barnard精确检验进行统计分析。

表3　本队列和国内外既往报道HCH患儿临床表型对比

临床表型	本中心队列 (*n*=10)		已报道病例 (*n*=95)		*P*值
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	
不成比例的身材矮小	10	100	91	96	0.770
鼻梁凹陷	8	80	14	15	<0.001
肢体发育不良	8	80	9	9	<0.001
短指	5	50	9	9	0.006
膝内翻/外翻	3	30	18	19	0.507
前额突出	5	50	16	17	0.017
大头畸形	6	60	33	35	0.120
黑棘皮病	5	50	24	25	0.102
癫痫	1	10	4	4	0.570

注：［HCH］软骨发育不良。因两队列样本量相差较大且分布不均衡，考虑该情况下卡方检验和Fisher精确检验可能存在偏倚，故使用Barnard精确检验进行统计分析。

2.4　家族肿瘤史

22例ACH患儿均无肿瘤表型，1例患儿的外祖父患甲状腺癌，1例患儿的祖父有肠道肿瘤。10例HCH患儿中，有1例黑色素瘤，1例再生障碍性贫血；在亲属中，黑色素瘤患儿的外祖父罹患膀胱癌，再生障碍性贫血患儿的外祖母同时患有直肠癌、乳腺癌及肺癌。

3　讨论

*FGFR3*基因位于4号染色体短臂（4p16.3），编码的FGFR3蛋白包含1个胞外配体结合结构域（含免疫球蛋白样结构域IgⅠ~Ⅲ）、1个疏水跨膜结构域和1个胞内酪氨酸激酶结构域（含2个亚结构域）。在硫酸化糖胺聚糖的存在下，FGF配体与受体相互作用，促使胞内激酶结构域中的酪氨酸残基二聚化和自身磷酸化，激活下游信号通路[12-14]。

FGFR3蛋白主要表达于骨细胞，在骨骼生长及软骨内骨化过程中发挥作用，生理状态下可抑制骨骼过度生长，对骨骼发育及细胞增殖的维持具有重要意义。其功能获得性胚系变异可通过配体非依赖性受体激活途径，增强FGFR3对软骨内骨化的抑制作用，从而导致骨骼发育异常[4, 6, 15]。在本研究中，95例*FGFR3*基因变异的患儿均以骨骼发育异常为主，疾病类型多样，以ACH和HCH为主，亦包括TD、SADDAN、Muenke综合征、Crouzon综合征和泪-耳-牙-指（趾）综合征。本研究发现，ACH及HCH患儿和已报道患者队列间的部分表型存在差异，除人种和地区外，年龄结构亦是重要影响因素。本研究纳入18岁以下患儿，

而文献中患者年龄范围更广，部分表型可能随年龄增长逐渐显现，从而影响统计结果。此外，国内产前筛查普及，存在*FGFR3*基因变异的胎儿多被终止妊娠，也可能影响表型分布。本队列无明确家族史，部分文献为家系研究，提示亦应考虑遗传背景。

*FGFR3*基因变异多为错义变异[16]，以9号外显子最常见（59%），其次为12号（11%）和7号（9%）。部分错义变异可导致未配对的半胱氨酸残基的产生，这些变异位于胞外免疫球蛋白样结构域IgⅡ和IgⅢ之间的连接区中（如Arg248Cys和Ser249Cys），或胞外和跨膜结构域的交界处（如Gly370Cys）[17-18]，促使受体同源二聚化和酪氨酸磷酸化，导致配体非依赖性组成型受体的活化[19-20]。其他错义变异会影响跨膜结构域或胞内激酶结构域，如Gly380Arg（ACH）变异促使受体间形成氢键，导致组成性受体激活[21]；Ala391Glu（Crouzon综合征）变异导致二聚体稳定化[22]；Lys650Glu（TD）或Asn540Lys（HCH）等变异通过激活受体酪氨酸激酶活性和下游ERK 1/2途径，或延迟受体的下调和内吞作用，使受体积聚无法被降解[7, 23-25]，从而增强FGFR3活性。受体活化程度与表型的严重程度相关，与ACH、HCH等疾病相比，TD中受体活化更强烈，表型更重[19]。图1显示，跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域1附近的变异多致ACH和HCH；而胞外结构域和胞内酪氨酸激酶结构域2附近的变异多见于TD，亦可见于HCH和SADDAN，符合文献报道[6]。因此我们认为，248、373、650、807位氨基酸的变异易致严重表型，而134、264、278、376、379、380、538、540、555、669位氨基酸的变异所致骨骼异常更轻。

此外，亦有研究指出*FGFR3*基因变异和肿瘤性疾病的潜在关联，如多发性骨髓瘤、尿路上皮癌、宫颈癌和结直肠癌。在本研究中，1例HCH患儿患黑色素瘤（母系来源），其外祖父患膀胱癌；另1例HCH患儿患再生障碍性贫血，其外祖母曾罹患多种癌症，提示家族肿瘤史或为潜在危险因素。

本研究存在一定局限性。第一，研究样本量较少，部分病例因失访导致资料不全；第二，队列内随访时间不一致，可能影响表型评估，产生偏倚。

综上，ACH是最常见的疾病类型，错义变异是其主要变异形式。受体活化程度的强弱与骨骼发育异常临床表型的严重程度有关。未来需扩大样本量，开展多中心、长期随访研究，进一步完善基因型–表型数据，为疾病的诊断与治疗提供依据。

作者贡献声明：顾世立负责数据收集、分析和论文撰写；应令雯负责研究设计和数据分析；常国营、李辛负责研究指导；李娟、丁宇负责数据整理；姚如恩、郁婷婷负责基因分析和数据整理；王秀敏负责研究指导、论文修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors[J]. Genome Biol, 2001, 2(3): REVIEWS3005. PMID: 11276432. PMCID: PMC138918. DOI: 10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005.

[2] Katoh M. Therapeutics targeting FGF signaling network in human diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(12): 1081-1096. PMID: 27992319. DOI: 10.1016/j.tips.2016.10.003.

[3] Shen L, Li Y, Zhao H. Fibroblast growth factor signaling in macrophage polarization: impact on health and diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1390453. PMID: 38962005. PMCID: PMC11219802. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1390453.

[4] Wilkie AO. Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 187-203. PMID: 15863034. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.03.001.

[5] Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans[J]. Endocr Rev, 2000, 21(1): 23-39. PMID: 10696568. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0387.

[6] Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias[J]. Hum Mutat, 2012, 33(1): 29-41. PMID: 22045636. PMCID: PMC3240715. DOI: 10.1002/humu.21636.

[7] Carter EP, Fearon AE, Grose RP. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(4): 221-233. PMID: 25467007. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.003.

[8] Helsten T, Elkin S, Arthur E, et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(1): 259-267. PMID: 26373574. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.

[9] Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, et al. Functions of fibroblast growth factor receptors in cancer defined by novel translocations and mutations[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(4): 425-449. PMID: 26003532. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.03.003.

[10] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 等. 软骨发育不全诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(7): 545-550. PMID: 34405635. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20201229-01142.

[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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[12] Perez-Castro AV, Wilson J, Altherr MR. Genomic organization of the human fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene and comparative sequence analysis with the mouse *Fgfr3* gene [J]. Genomics, 1997, 41(1): 10-16. PMID: 9126476. DOI: 10.1006/geno.1997.4616.

[13] Winterpacht A, Hilbert K, Stelzer C, et al. A novel mutation in FGFR-3 disrupts a putative N-glycosylation site and results in hypochondroplasia[J]. Physiol Genomics, 2000, 2(1): 9-12. PMID: 11015576. DOI: 10.1152/physiolgenomics.2000.2.1.9.

[14] Liu Q, Huang J, Yan W, et al. FGFR families: biological functions and therapeutic interventions in tumors[J]. MedComm (2020), 2023, 4(5): e367. PMID: 37750089. PMCID: PMC10518040. DOI: 10.1002/mco2.367.

[15] Fafilek B, Bosakova M, Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(4): 535-544. PMID: 34864168. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.017.

[16] Farrell B, Breeze AL. Structure, activation and dysregulation of fibroblast growth factor receptor kinases: perspectives for clinical targeting[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(6): 1753-1770. PMID: 30545934. PMCID: PMC6299260. DOI: 10.1042/BST20180004.

[17] Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3[J]. Nat Genet, 1995, 9(3): 321-328. PMID: 7773297. DOI: 10.1038/ng0395-321.

[18] Rousseau F, el Ghouzzi V, Delezoide AL, et al. Missense *FGFR3* mutations create cysteine residues in thanatophoric dwarfism type I (TD1)[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(4): 509-512. PMID: 8845844. DOI: 10.1093/hmg/5.4.509.

[19] Naski MC, Wang Q, Xu J, et al. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia[J]. Nat Genet, 1996, 13(2): 233-237. PMID: 8640234. DOI: 10.1038/ng0696-233.

[20] d'Avis PY, Robertson SC, Meyer AN, et al. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations responsible for the lethal skeletal dysplasia thanatophoric dysplasia type I[J]. Cell Growth Differ, 1998, 9(1): 71-78. PMID: 9438390.

[21] Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia[J]. EMBO J, 1996, 15(3): 520-527. PMID: 8599935. PMCID: PMC449970.

[22] Li E, You M, Hristova K. FGFR3 dimer stabilization due to a single amino acid pathogenic mutation[J]. J Mol Biol, 2006, 356 (3): 600-612. PMID: 16384584. PMCID: PMC3812913. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.11.077.

[23] Monsonego-Ornan E, Adar R, Feferman T, et al. The transmembrane mutation G380R in fibroblast growth factor receptor 3 uncouples ligand-mediated receptor activation from down-regulation[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(2): 516-522. PMID: 10611230. PMCID: PMC85119. DOI: 10.1128/MCB.20.2.516-522.2000.

[24] Lievens PM, Roncador A, Liboi E. K644E/M *FGFR3* mutants activate Erk1/2 from the endoplasmic reticulum through FRS2 alpha and PLC gamma-independent pathways[J]. J Mol Biol, 2006, 357(3): 783-792. PMID: 16476447. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.01.058.

[25] Lievens PM, Mutinelli C, Baynes D, et al. The kinase activity of fibroblast growth factor receptor 3 with activation loop mutations affects receptor trafficking and signaling[J]. J Biol Chem, 2004, 279(41): 43254-43260. PMID: 15292251. DOI: 10.1074/jbc.M405247200.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）