

# FGFR3 基因相关性短肢发育异常 胎儿 X 线分析

黄轩<sup>1</sup> 黄林环<sup>1</sup> 李琳<sup>2</sup> 薛锐垣<sup>2</sup> 黄斌杰<sup>2</sup> 谢仕兰<sup>2</sup> 张程祎<sup>2</sup> 方群<sup>1\*</sup>

(1. 中山大学附属第一医院 妇产科胎儿医学中心, 广东 广州 510080;

2. 中山大学中山医学院, 广东 广州 510080)

**【摘要】 目的** 探讨软骨发育不全、致死性骨发育不良 I 型等成纤维细胞生长因子受体 3 基因(fibroblast growth factor 3, FGFR3)相关性短肢发育异常胎儿 X 线特点。**方法** 取产前超声疑诊、经 FGFR3 基因检测确诊的 6 例软骨发育不全和 9 例致死性骨发育不良 I 型引产胎儿为研究组(ACH 组和 TD I 组), 65 例因计划生育或其他原因引产的骨骼发育正常胎儿为对照组。3 组胎儿引产后行全身整体正侧位 X 线检查, 定性分析 3 组胎儿全身骨骼发育特点, 定量比较分析 3 组胎儿坐骨切迹角度、肱骨长/宽、股骨长/宽、第一腰椎长/高、腰椎椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )、腓骨长/胫骨长等指标。**结果** ACH 组胎儿 X 线表现: 6/6 例为长骨干骺端膨大、火焰状、边缘不光整; 5/6 例长骨粗短、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹。TD I 组胎儿 X 线表现: 9/9 例显示长骨极其短小、椎体扁平、椎间盘间距增宽、“电话接收器”状股骨、干骺端边缘不光整和喇叭口样改变、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹; 8/9 例“电话接收器”状肱骨、巨颅。研究组坐骨切迹角度小于对照组, 2 组均数±标准差分别为  $67.9^\circ \pm 16.0^\circ$  和  $109.0^\circ \pm 10.3^\circ$ 。3 组胎儿肱骨长/宽、股骨长/宽、第一腰椎长/高差别具有统计学差异; 依正常组、ACH 组、TD I 组次序, 肱骨和股骨有逐渐短粗的变化趋势, 第一腰椎有逐渐扁平的变化趋势。3 组胎儿腰椎椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )差异无统计学意义, 说明 ACH 组和 TD I 组胎儿腰椎椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )无病理改变。3 组胎儿腓骨长/胫骨长具有统计学差异, 但 3 组胎儿均无腓骨长于胫骨。**结论** 软骨发育不全和致死性骨发育不良 I 型胎儿 X 线均表现为长骨粗短、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹等, 但后者 X 线畸形程度更重—长骨极其短小, 表现更典型—“电话接收器”状股骨和肱骨、胸廓狭小、椎体扁平、椎间盘间距增宽。与儿童或成人期软骨发育不全不同, 胎儿期患者并无典型腰椎椎弓根间距比( $L_4/L_1$ ) $<1$  和腓骨长于胫骨等 X 线表现。

**【关键词】** 软骨发育不全; 致死性骨发育不良 I 型; FGFR3 基因; X 线; 胎儿

**【中图分类号】** R714.53 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** To explore the X-ray characteristics of FGFR3 gene associated short-limb dysplasias in fetuses including achondroplasia and thanatophoric dysplasia I. **Method** Sixty-five induced aborted fetuses due to family plan or other reasons which had normal skeletal development were selected as control group. Six fetuses affected with achondroplasia and 9 with thanatophoric dysplasia I which were doubted by prenatal sonography and confirmed by FGFR3 genetic detection were regarded as study group. Each fetus was taken a radiographic examination as a whole in frontal and lateral projection after birth. Qualitative and quantitative analysis of skeletal development were both performed in all the 3 groups. Indexes including the angle of ischial notches, humeral length to width ratio, femoral length to width ratio, the ratio of the interpedicular distances between the fourth ( $L_4$ ) and the first ( $L_1$ ) lumbar vertebrae ( $L_4/L_1$  ratio), and the ratio of fibula length to tibia length were measured or calculated. **Results** Six fetuses affected with a-

\* 通讯作者: 方群, E-mail: fang\_qun@163.com

chondroplasia were characterized by metaphysic flaring, irregular border of metaphysis, shortened and widened long bones, square iliac wings, "fish mouth" appearance ischial notches. Nine fetuses affected with I were characterized by severe shortened and widened long bones, metaphysic flaring, irregular border of metaphysis, narrow thorax, flat vertebral bodies with wide spaces between them, "telephone receiver" appearance femora and humerus, square iliac wings, "fish mouth" appearance ischial notches. Humeral length to width ratio, femoral length to width ratio, the length to height ratio of the first lumbar vertebrae showed significantly statistic difference in the three groups. According to the order of control group, achondroplasia and thanatophoric dysplasia I, the humerus and femur had the trend of growing smaller and wider while the first lumbar vertebrae growing flatter. The  $L_4/L_1$  ratio showed no significantly statistic difference, which meant no pathologic change of  $L_4/L_1$  ratio in study group. The ratio of fibula length to tibia length showed significantly statistic difference but without fibula length longer than tibia length in three groups. **Conclusions** Genetyped achondroplasia and thanatophoric dysplasia I shared common X-ray characteristics including shortened and widened long bones, square iliac wings, "fish mouth" appearance ischial notches, etc. However, the latter showed more severe and typical abnormalities: extremely shortened long bones, "telephone receiver" appearance femora and humerus, narrow thorax, flat vertebral bodies with wide spaces between them. Differentiated from children of adult patients, achondroplasia at fetal stage showed no  $L_4/L_1$  ratio less than 1 or the ratio of fibula length to tibia length more than 1.

**【Key words】** achondroplasia; thanatophoric dysplasia I; fibroblast growth factor 3; X-ray; fetus

软骨发育不全(achondroplasia, ACH)和致死性骨发育不良(thanatophoric dysplasia, TD) I型是由于成纤维细胞生长因子受体3基因(fibroblast growth factor 3, FGFR3)不同位点突变所引起的不同类型的短肢发育异常。99%的ACH是由于FGFR3基因第10外显子发生G1138A(98%)或G1138C(1%)突变<sup>[1]</sup>;60%的TD I是由于FGFR3基因第7外显子发生C742T点突变<sup>[2]</sup>。关于儿童或成人ACH,国内外已有较多研究,但鲜见ACH在胎儿期X线表现的报道。国外已有较多关于TD I的X线研究,但在国内基本空白。FGFR3基因检测是诊断二者的金标准。本文旨在探讨基因确诊的ACH和TD I在胎儿期的X线表现。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2004年至2013年65例因计划生育原因或其他原因(自然流产、妊娠合并症或并发症等)引产的骨骼发育正常胎儿(胎龄13~34周)作为正常对照组,来对比研究产前超声疑诊、经FGFR3基因检测确诊的9例ACH和TD I引产胎儿的X线表现,其中ACH(胎龄18~40周)6例,TD

I(胎龄19~24周)3例。所有研究均在父母知情同意下完成。

1.2 研究方法 对产前超声疑诊ACH、TD I胎儿抽取脐血,应用PCR-DNA测序等技术方法,分别检测FGFR3基因第10外显子和第7外显子。同时对对照组和研究组娩出胎儿进行全身整体X线照片检查,包括正位和侧位。

### 1.3 X线分析内容

1.3.1 肉眼观察长骨形态和骨质钙化程度,以及颅骨、胸廓、椎骨、骨盆骨的改变。

1.3.2 测量指标:①长骨长度—X线正位片下长骨两侧干骺端骨化边缘的最大距离,分别测量股骨、肱骨的长度、中点宽度,腓骨、胫骨的长度;②坐骨切迹角度—坐骨切迹上下缘切线的夹角;③第1腰椎的长和高,第1和第4腰椎椎弓根间距( $L_1$ 和 $L_4$ )。计算股骨、肱骨的长/中点宽,椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )。

1.4 统计学方法 两变量之间的相关关系采用Pearson相关分析。两组间均数比较采用 $t$ 检验;多组间均数比较采用方差分析,有协变量混杂时采用协方差分析。所有统计分析均使用SPSS 11.0软件包完成,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

## 2 结果

2.1 FGFR3 基因测序结果 6 例胎儿经 FGFR3 基因第 10 外显子检测,发现为 G1138A 杂合子,诊断 ACH;3 例胎儿经 FGFR3 基因第 7 外显子检测,发现为 C742T 杂合子,诊断 TD I。见图 1。

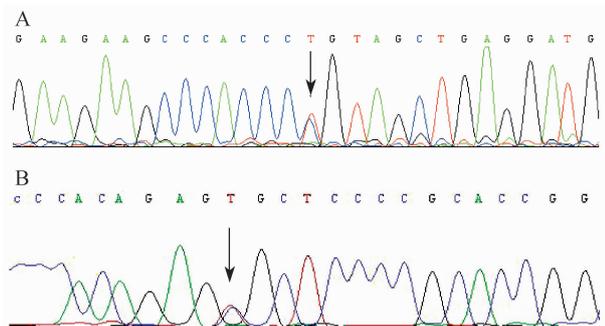


图 1 FGFR3 基因测序图

A. 软骨发育不全胎儿 FGFR3 基因第 10 外显子 PCR 产物反向测序箭头示 C1138T 杂合性突;B. 致死性发育不良 I 型胎儿 FGFR3 基因第 7 外显子 PCR 产物正向测序图箭头示 C742T 杂合性突变

## 2.2 胎儿 X 线特征

2.2.1 定性研究结果 ①正常对照组:骨骼发育正常胎儿骨干细而直,干骺端稍膨大、边缘光整,坐骨切迹宽大,腰椎弓根间距自上而下无明显增宽、呈平行轨道形。②ACH 组 6/6 例长骨干骺端膨大、火焰状、边缘不光整,5/6 例长骨粗短、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹。6/6 例均无腰段椎弓根间距自上而下呈倒“八”字形、腓骨长于胫骨、胸廓狭小、骨质密度减低、长骨弯曲成角。见图 2。③TD I 组 X 线表现

典型,3/3 例长骨极其短小、胸廓狭小、椎体扁平、椎间盘间距增宽、“电话接收器”状股骨、干骺端边缘不光整和喇叭口样改变、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹;2/3 例“电话接收器”状肱骨、巨颅;3/3 例均无腰段椎弓根间距呈倒“八”字形和骨质密度减低表现。见图 3。

2.2.2 定量研究结果 ①65 例正常对照组胎儿坐骨切迹角度与孕周之间存在相关关系,相关系数 $r = -0.347, P = 0.005$ 。因此对 9 例研究组胎儿(ACH 组和 TD I 组)与 65 例对照组胎儿坐骨切迹角度进行消除孕周影响的单因素协方差分析,2 组均数±标准差分别为  $64.0^{\circ} \pm 13.2^{\circ}$  和  $109.6^{\circ} \pm 10.3^{\circ}$  ( $P = 0.000$ ),2 组坐骨切迹角度差异有统计学意义,FGFR3 基因相关性短肢发育异常胎儿坐骨切迹角度小于骨骼发育正常胎儿,前者呈锐角( $< 90^{\circ}$ ),后者呈钝角( $> 90^{\circ}$ )。②3 组胎儿肱骨长/宽、第一腰椎长/高、椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )、股骨长/宽、腓骨长/胫骨长的均数±标准差见表 1。

正常对照组胎儿肱骨长/宽、第一腰椎长/高、椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )与孕周之间无相关关系,相关系数和  $P$  值分别为  $r = 0.244, P = 0.05; r = 0.173, P = 0.168; r = 0.101, P = 0.422$ 。分别对 3 组胎儿的肱骨长/宽和第一腰椎( $L_1$ )长/高进行单因素方差分析。按  $\alpha = 0.05$  检验水准,3 组肱骨长/宽差异有统计学意义。进一步经 LSD- $t$  检验,认为在  $\alpha = 0.05$  水平上,3 组差别两两之间具有统计学差异。这说明依对照组、ACH 组、TD I 组次序,3 组胎儿

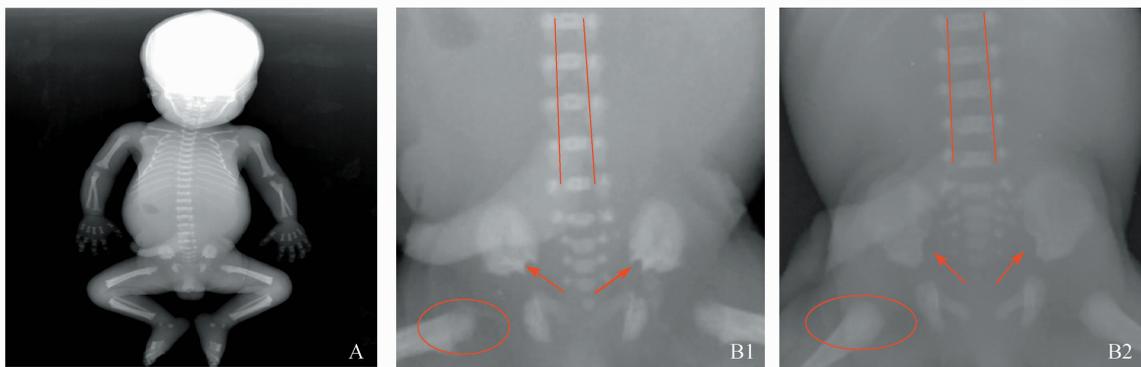


图 2 软骨发育不全(胎龄 31 周)X 线

A. 软骨发育不全全身正位 X 片:长骨干骺端火焰状、边缘不光整,鱼嘴状坐骨切迹,腰段椎弓根间距未见明显八字形;B1. 软骨发育不全:干骺端火焰状、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹、腰椎弓根间距呈平行轨道状;B2. 正常胎儿(31 周)干骺端光整、坐骨切迹宽大、腰椎弓根间距呈平行轨道状

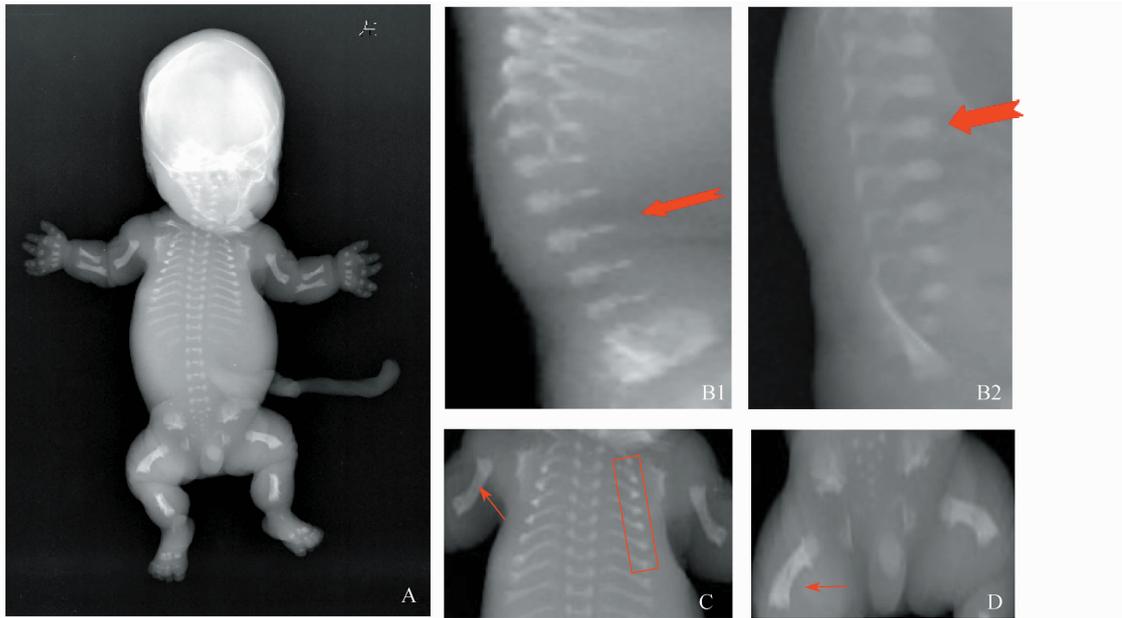


图3 致死性发育不良(胎龄25周)X线

A. 致死性发育不良全身正位X片:胸廓狭小、双侧肋骨近端细小、远端膨大杯口状;椎体扁平、椎间盘间距增宽;四肢骨粗短明显;B1. 致死性发育不良(腰椎侧位片)椎体扁平、椎间隙增宽;B2. 正常胎儿(25周,腰椎侧位片)椎体小方块状,椎间隙正常;C. 致死性发育不良:粗短、弯曲的肋骨,水平肋、肋骨远端膨大;D. 致死性发育不良:粗短、弯曲的股骨,呈“电话接收器”状

表1 3组胎儿肱骨长/宽、 $L_4/L_1$ 、第一腰椎长/高、股骨长/宽、腓骨长/胫骨长的比较

组别	n	均数±标准差				
		肱骨长/宽	第一腰椎长/高	$L_4/L_1$	股骨长/宽	腓骨长/胫骨长
正常对照组	65	13.1±2.3	1.7±0.4	1.09±0.09	12.4±2.2	0.95±0.03
ACH组	6	10.1±1.4	2.1±0.2	1.05±0.06	7.2±1.5	1.00±0.00
TD I组	9	4.5±0.4	3.1±0.4	1.06±0.04	3.3±0.4	0.86±0.08
P值		0.000*	0.000*	0.569	0.000*	0.000*

\*:3组间任两组比较有统计学意义; $L_4/L_1$ :第四腰椎椎弓根间距/第一腰椎椎弓根间距

肱骨有逐渐短粗的变化趋势,第一腰椎有逐渐扁平的变化趋势。同法对3组胎儿的椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )进行单因素方差分析,3组差异无统计学意义。这说明ACH组、TD I组胎儿椎弓根间距比( $L_4/L_1$ )无病理改变。

正常对照组胎儿股骨长/宽、腓骨长/胫骨长与孕周之间有相关关系,相关系数和P值分别为 $r=0.382, P=0.002$ ;  $r=0.392, P=0.001$ 。分别对3组胎儿的股骨长/宽和腓骨长/胫骨长进行消除孕周影响的单因素协方差分析,分组变量和P值分别为 $F=11.3, P=0.000$ ;  $F=20.7, P=0.000$ 。因此认为3组股骨长/宽差异有统计学意义。这说明依对照组、ACH组、TD I组次序,3组胎儿股骨有逐渐短粗的变化趋势,腓骨相对于胫骨有缩短的趋势。ACH组与正常对照组胎儿相比,腓骨相对于胫骨有

增长的趋势。但3组胎儿均无腓骨长于胫骨(腓骨长/胫骨长 $>1$ )。

### 3 讨论

ACH是最常见的遗传性非致死型侏儒,TD是最常见的致死型侏儒,二者同属FGFR3基因突变导致的遗传病,均为常染色体完全外显性遗传。ACH发病率5/100 000~15/100 000,成年男性最终身高(130±15)cm,女性最终身高(125±13)cm。患者主要临床表现为短肢、巨颅、前额突出、鼻梁扁平 and 腰椎前凸,智力正常。TD发病率1/30 000,胎儿由于胸廓发育受限,出生后不能存活,仅见于胎儿期。患者主要临床表现为肢体显著短小、肋骨短、胸廓狭小、脊柱异常。临床上分两型,I型股骨弯曲呈“电话接收器”状,一般无“三叶草”样头颅;II型股骨

笔直,合并“三叶草”样头颅。

3.1 胎儿 ACH 的 X 线表现 本研究显示,ACH 胎儿 X 线征象为长骨粗短,长骨干骺端呈火焰状、边缘不光整、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹等。方形髌骨和鱼嘴状坐骨切迹提示 ACH 胎儿髌骨基部发育不良。成人和儿童 ACH 患者常见腰段椎弓根间距自上而下缩窄、呈倒“八”字形以及腓骨长于胫骨等 X 线征象。而本研究中,ACH 胎儿并无相应表现,推测与宫内胎儿腰椎和胫骨承重不明显有关。

3.2 胎儿 TD I 的 X 线表现 本研究显示,TD I 胎儿 X 线征象为长骨极其短小、胸廓狭小、椎体扁平、椎间盘间距增宽、“电话接收器”状股骨和肱骨、干骺端边缘不光整和喇叭口样改变、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹、巨颅等。本研究组 9 例 TD I 型胎儿中,8 例肱骨 X 线也表现为显著短而弯的“电话接收器”状,而以往发表的相关文献均未提及此征象。“电话接收器”状股骨和肱骨的形成,从应力学角度出发,可能与胎儿在宫内四肢蜷曲的姿势有关,这种胎势导致四肢近端骨骼(股骨和肱骨)承重远远超过中段骨骼(胫腓骨和尺桡骨),在严重软骨发育异常的基础上股骨和肱骨弯曲、变形。

3.3 胎儿 ACH 和 TD I 的 X 线表现异同与发生机制 与 ACH 相似,TD I 型胎儿 X 线也表现为长骨粗短、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹等,但后者 X 线畸形程度更重—长骨极其短小,表现更典型—“电话接收器”状股骨、胸廓狭小、椎体扁平、椎间盘间距增宽。“电话接收器”状股骨,不伴“三叶草”样头颅是 TD I 型的特点<sup>[3]</sup>。本研究从定量水平上证实了 ACH 和 TD I 胎儿相对于骨骼发育正常胎儿长骨(股骨和肱骨)更加短粗,腰椎(第一腰椎)更加扁平,TD I 表现更显著。Matsui 等<sup>[4]</sup>定量研究了 23 例基因型证实的 ACH 患儿,年龄 5~18 岁,腰段椎弓根间距比  $L_1/L_4 = 1.18 \pm 0.10$ ,证实腰段椎弓根间距自上而下缩窄、呈倒“八”字形;腓骨长/胫骨长 =  $1.12 \pm 0.03$ ,表明腓骨长于胫骨。但本研究定量研究结果表明,ACH 在胎儿期腰段椎弓根间距比  $L_1/L_4 = 1.05 \pm 0.06$ ,并无  $L_4 < L_1$ ,而与正常胎儿相似,腰段椎弓根间距基本呈平行轨道征;ACH 胎儿也无儿童和成人软骨发育不全患者常见的腓骨长于胫骨征象(腓骨长/胫骨长 =  $1.00 \pm 0.00$ )。FGFR3 基因相关性短肢发育异常胎儿坐骨切迹角度小于骨骼发育正常胎儿,前者呈锐角( $< 90^\circ$ ),后者呈钝角( $>$

$90^\circ$ )。这与 ACH 和 TD I 胎儿髌骨基部发育不良密切相关。

FGFR3 基因的表达产物 FGFR3 是软骨内成骨的重要调节因子,参与和调控长骨生长的多个阶段,如软骨细胞的增生和增殖、软骨基质的钙化、血管入侵和成骨形成<sup>[5]</sup>。动物研究表明,FGFR3 限制软骨细胞的增殖,从而抑制骨骼的生长,是骨骼生长的负调控因子。人 FGFR3 基因突变是功能获得性基因突变,突变导致配体非依赖性 FGFR3 受体活化,抑制骨骼生长发育,导致软骨内成骨障碍,累及四肢长管骨、躯干骨及颅底骨等<sup>[6]</sup>。本研究中 6 例 ACH 和 3 例 TD I 胎儿均经 DNA 测序发现 FGFR3 相应位点突变,获得明确的基因诊断。

同一基因突变导致的 ACH 和 TD I,表型具有共性,但严重程度轻重不等,这可用受体不同结构域错义突变产生的 FGFR3 活化水平高低不同来解释。FGFR3 跨膜区 ACH 典型的 G380R(G1138A)突变导致 FGFR 弱活化,FGFR 的一个片段仍能正常工作。与之相反,TD I 最常见的 R248C(C742T)突变,导致受体强活化,出现比 ACH 严重的致死性表型<sup>[4]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia[J]. Cell, 1994, 78: 335-342.
- [2] 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, 9:321-328.
- [3] Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME. Fetology: diagnosis and management of the fetal patient[M]. New York: McGraw-hill Medical Publishing Division, 2000: 657-759.
- [4] Matsui Y, Yasui N, Kimura T, et al. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia[J]. J Bone Joint Surg, 1998, 80(6):1052-1056.
- [5] Perez-Castro AV, Wilson J, Altherr MR. Genomic organization of the mouse fibroblast growth factor receptors 3 (Fgfr3) gene[J]. Genomics, 1995, 30(2):157-162.
- [6] Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth [J]. Cell, 1996, 84:911-921.

编辑:刘邓浩

(收稿日期:2013-08-25)