

基于 NGS 技术的 *FGFR3* 基因突变胎儿产前临床表型与基因型分析

黄演林¹ 石晓梅¹ 汪安石¹ 刘畅¹ 余丽华¹ 黄翠青² 张彦^{1*}

(1. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400; 2. 广东省妇幼保健院 超声科, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 对产前超声提示骨骼发育异常的家系进行高通量测序[又称二代测序(next-generation sequencing, NGS)],对确诊为 *FGFR3* 基因致病突变的胎儿进行产前临床表型和基因型分析,为产前诊断和遗传咨询提供依据。**方法** 收集 2018 年 10 月至 2020 年 12 月于产前超声提示骨骼发育异常的胎儿进行羊水或脐血穿刺,同时收集父母的外周血,进行全外显子组或医学外显子组检测,对确诊为 *FGFR3* 致病突变的胎儿行产前临床表型与基因型分析,所有产前标本均进行母血污染鉴定和阳性位点进行 Sanger 测序验证。**结果** 在 11 个家系中发现 *FGFR3* 基因致病突变的胎儿,胎儿四肢长骨呈不同程度偏小(2~12 周),一般随孕周增加而加重,3 例(27.3%)胎儿双顶径及头围偏大。NGS 结果显示,11 例胎儿均为 *FGFR3* 错义变异致病,包含 4 种不同的致病位点。其中 8 例为 c.1138G>A(8/11, 72.7%),诊断为胎儿软骨发育不全;c.1118A>G 和 c.742C>T 各 1 例,诊断为胎儿致死性软骨发育不全 1 型;1 例为 c.1620C>A,诊断为软骨发育不全/软骨发育不良。全部位点均为新发杂合变异,所有胎儿均被引产。**结论** NGS 技术对 *FGFR3* 基因突变引起的骨骼异常具有较大的产前诊断价值,进一步明确该类病的产前临床表型和基因型特点,为产前诊断和遗传咨询提供依据。

【关键词】 高通量测序; *FGFR3* 基因; 软骨发育不全; 产前诊断

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

The analysis of prenatal clinical phenotype and genotype among *FGFR3* mutation fetuses based on NGS technology

Huang Yanlin, Shi Xiaomei, Wang Anshi, Liu Chang, Yu Lihua, Huang Cuiqing, Zhang Yan*

Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 510010, Guangdong, China

* Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: zhanyan1981_2003@liyun.com

【Abstract】 Objective To perform high-throughput sequencing[next-generation sequencing(NGS)] for families with skeletal dysplasia revealed by prenatal ultrasound, and to analyze prenatal clinical phenotype and genotype among fetuses diagnosed with *FGFR3* pathogenic variants. **Methods** From October 2018 to December 2020, the amniotic fluid or cord blood was collected from fetuses with skeletal dysplasia indicated by prenatal ultrasound. All prenatal specimens and the peripheral blood of their parents were detected by whole exome or medical exome sequencing. Identification of maternal blood contamination must be done before tests and positive sites were verified by Sanger sequencing. **Results** The fetuses with *FGFR3* pathogenic variants were found in 11 families. The long bones of the fetal limbs were variably shorter than the average, and generally aggravated with the increasing of gestational age. Biparietal

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.02.002

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2020302);广东省医学科学技术研究基金项目(B2021258)

* 通讯作者:张彦, E-mail: zhanyan1981_2003@liyun.com

diameters and head circumference were too big in 3 cases (27.3%) of the fetuses; NGS results show that 11 cases of fetuses are all caused by *FGFR3* missense variants, including 4 different pathogenic sites, of which 8 cases are c.1138G>A (8/11, 72.7%), and the diagnosis is fetal achondroplasia, 1 case each of c.1118A>G and c.742C>T, was diagnosed as fetal lethal achondroplasia type 1, and 1 case was c.1620C>A, which was diagnosed as achondroplasia/chondroplasia. All loci were de novo heterozygous variants, and all fetuses chose induced abortion. **Conclusion** NGS technology is of great value in prenatal diagnosis of skeletal abnormalities caused by *FGFR3* mutation. Clarification of the prenatal phenotype and genotype characteristics of the disease could facilitate the prenatal diagnosis and genetic counseling.

【Key words】 High-throughput sequencing; *FGFR3*; Achondroplasia; Prenatal diagnosis

FGFR3 基因属于成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 家族, 含有 807 个氨基酸残基 (NM_000142.5), 由细胞外糖基化的配子结合区、疏水的跨膜区和胞内的酪氨酸激酶催化区组成, *FGFR3* 结合成纤维细胞生长激素可在骨骼发育和维护中发挥重要作用^[1]。该基因的突变可导致颅缝早闭和多种类型的骨骼发育不良, 按软骨发育不全严重程度可介于轻度 [软骨发育不良 (hypochondroplasia, HCH)] 和更严重的形式 [软骨发育不全 (achondroplasia, ACH)] 到致命的新生儿侏儒症 [致死性发育不良 (thanatophoric dysplasia, TD)]^[2]。其中 ACH 最常见, 活产儿患病率约为 1/28000~1/26000^[3], 95% 以上的 ACH 患者是由于 *FGFR3* 基因 c.1138G>A 或 c.1138G>C 突变引起, 采用传统的一代测序技术可针对该位点进行快速检测。近年来, 高通量测序技术 (high-throughput sequencing, HTS) 又称二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 已被广泛应用于罕见病产前基因检测, 并显示出良好的临床检测效能。本研究对超声提示骨骼发育异常的胎儿, 采用全外显子组或医学外显子组检测, 可大大减少 *FGFR3* 相关疾病漏诊的风险, 并分析胎儿产前临床特征和基因型特点, 为 *FGFR3* 相关疾病的产前诊断和遗传咨询提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2018 年 10 月至 2020 年 12 月, 收集 11 个在广东省妇幼保健院医学遗传中心进行遗传咨询、产前超声提示骨骼发育异常、经全外显子测序或医学外显子测序确诊为 *FGFR3* 基因致病突变

的家系作为本研究对象。11 个家系中, 父母均表现正常, 超声提示胎儿四肢长骨不同程度短小 (胎儿股骨长小于同孕龄平均值至少 2 个标准差), 来本中心进行遗传咨询, 均要求行外显子组检测进行产前基因诊断。孕妇年龄介于 25~33 岁, 平均年龄为 (28.91±0.96) 岁; 孕周最小 18 周, 最大为 36 周, 平均孕周为 (27.91±1.58) 周; 其中 5 例行羊水穿刺, 6 例行脐血穿刺 (表 1)。本研究经广东省妇幼保健院医学理论委员会批准, 胎儿父母均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取 取胎儿羊水 2ml 或脐血 200μl 以及父母外周静脉血各 2ml, 使用商用 DNA 提取试剂盒 (Qiamp DNA Blood Mini Kit, 德国) 对受检者标本进行基因组 DNA 的提取, 并用分光光度计 (Thermo NANO DROP 2000) 检测 DNA 的浓度和纯度, 要求 DNA 样本纯度 OD A260/280 介于 1.8~2.0 之间。

1.2.2 外显子组检测 8 个家系 (F1~F6、F10、F11) 选择行医学外显子组检测, 3 个家系 (F7~F9) 选择行全外显子组检测。质检合格的基因组 DNA 经超声破碎仪打断、末端修复、扩增、纯化等操作制备测序文库, 采用特异性的捕获探针 (Roche NimbleGen, Madison, WI, USA) 杂交富集目标区域的 DNA 序列, 目标区域包括 5000 多个疾病相关基因 (全外显子组包含 20 000 多个基因) 的全部外显子及上下游各 30bp 内含子区和已知的深度内含子区变异。随后采用 Illumina NovaSeq 6000 平台进行测序。测序数据使用商业软件 SoftGenetics NextGENe V2.4.1.2 进行数据分析、采用推荐的默认参数进行 SNV/indels 变异检测。根据美国医

学遗传学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)指南对变异的致病性进行评级和分类^[4]。

1.2.3 数据分析 采用 SoftGenetics NextGENe V2.4.1.2 软件进行生信分析,包括数据指控、序列比对、变体识别和注释等步骤。参考基因组版本为 GRCh37/hg19。然后根据人群频率数据库(gnomAD)中次要等位基因频率(minor allele frequency,MAF)进行变异初筛(即过滤掉MAF>0.01的变异,GJB2 NM004004.5:c109G>A等高频致病位点除外)。采用 Varsome 在线网站包含的预测软件(BayesDel_addAF、DANN、DEOGEN2、EIGEN、FATHMM-MKL、M-CAP、MVP、Mutation Assessor、Mutation Taster、REVEL、SIFT 和 GERP)和 SpliceAI 软件对变异进行有害性预测,最后结合 ClinVar、HGMD、Varsome 和变体类型、文献病例报道等信息,并根据 ACMG/分子病理学协会(Association for Molecular Pathology,AMP)指南对变异进行综合评级和分类。本文 *FGFR3* 基因使用的转录本为 NM_000142.5。

1.2.4 其他检查 在进行外显子组检测的同时,所有家系均进行染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)检测基因组拷贝数变异(copy number variations,CNVs),并进行母血污染鉴定。所有阳性变异均采用 Sanger 测序(BigDye Terminator kit v1.1, Applied Biosystems, Carlsbad, USA)进行位点验证,并在患者亲属可用时进行分离分析。

2 结果

2.1 11例 *FGFR3* 基因致病变异胎儿产前临床表型分析 在11个家系中发现 *FGFR3* 基因致病变异的胎儿,孕周介于18~36周,胎儿四肢长骨呈不同程度偏小(2~12周),四肢长骨偏小总体上随孕周增加而加重(图1),少数家系在相对较小孕周时即已严重短小,如家系4,孕27周时胎儿四肢长骨已偏小9~10周,出现胸腔狭小;家系7,孕20时胎儿长骨已偏小4~6周。5例胎儿(F1、F2、F5、F6、F8)均孕30周左右,其四肢长骨约偏小5周。孕周最大的已36周(F10),胎儿股骨及肱骨偏小已达12周,孕周最小的为18周(F3),胎儿股骨仅偏小约2周。3例(27.3%)胎儿(F1、F6、F10)出现双顶径及头围偏大,有1例胎儿(F2)出现小脑横径及蚓部高径偏小约2周。2例(18.2%)胎儿(F6、F8)出现腹围偏小合并羊水增多。产前影像学表现详见表1。

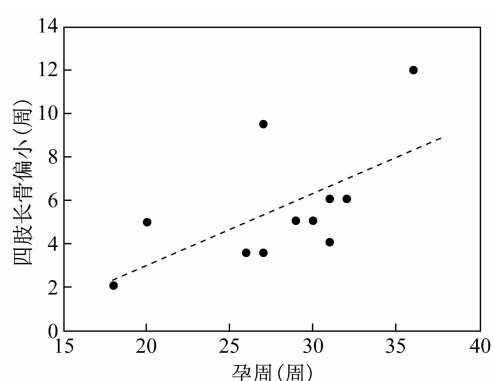


图1 四肢长骨偏小与孕周大小的变化趋势

表1 16例 *FGFR3* 基因突变胎儿基本信息及产前影像学表现

家系	胎儿标本号	标本类型	孕母年龄(岁)	孕周(周)	产前影像学表现	
					四肢长骨	其他
F1	91839203	脐血	33	29	胎儿股骨偏小约5周;左右肱骨长短不一(44mm/47mm)	胎儿 BPD 及头围偏大 3~4 周
F2	91938503	脐血	25	30	胎儿四肢长骨偏小约5周,双侧股骨稍弯曲	胎儿小脑横径及蚓部高径偏小约2周
F3	91983503	羊水	30	18	胎儿股骨偏小约2周	胎儿 NT 增厚 3.2mm(13 ⁺ 孕周测)
F4	91991803	羊水	32	27	胎儿四肢长骨偏小9~10周	胸腔狭小
F5	920001803	脐血	33	31	胎儿四肢长骨偏小3~5周	—
F6	920053903	脐血	26	31	胎儿四肢长骨偏小5~7周	胎儿 BPD 及头围偏大约1周;腹围偏小约3周;羊水过多
F7	920104703	羊水	25	20	胎儿四肢长骨偏小4~6周	—
F8	920108303	羊水	25	32	胎儿四肢长骨偏小5~7周	胎儿腹围偏小约3周;羊水轻度增多
F9	920119803	羊水	29	26	胎儿四肢长骨偏小3~4周	—
F10	920120803	脐血	30	36	胎儿股骨及肱骨偏小约12周	胎儿 BPD 及头围偏大约3周
F11	920143203	脐血	30	27	胎儿四肢长骨偏小3~4周	—

注:BPD 双顶径,biparietal diameter;NT 颈项透明层,nuchal translucency。

2.2 骨发育异常胎儿 *FGFR3* 基因型特点和产前诊断结果 NGS 结果显示,11 例胎儿均为 *FGFR3* 错义变异致病,包含 4 种不同的致病位点,其中 8 例 (72.7%) 为 c. 1138G>A, 诊断为 ACH, 1 例为 c. 1118A>G, 1 例为 c. 742C>T, 均诊断为 TD1 (18.2%), 1 例 (9.1%) 为 c. 1620C>A, 诊断为

ACH/HCH, 全部位点均为杂合新发变异。11 例家系均行 CMA 检测, 结果均为阴性。所有阳性位点均行 Sanger 测序验证, 一代测序结果均与 NGS 结果均一致。11 个家系最终均选择引产。在后续的随访中, F1、F2 和 F3 家系均孕下一胎, 产前诊断结果未见异常, 目前生长发育均良好。详见表 2。

表 2 16 例 *FGFR3* 基因突变胎儿产前诊断与随访结果

家系	胎儿标本号	NGS 检测方法	NGS 检测结果	诊断	CMA 检测结果	妊娠结局	下一胎随访结果
F1	91839203	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	产前诊断结果未见异常
F2	91938503	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	产前诊断结果未见异常
F3	91983503	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	产前诊断结果未见异常
F4	91991803	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1118A>G (p. Tyr373Cys); 杂合; 新发	TD1	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F5	920001803	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1620C>A (p. Asn540Lys); 杂合; 新发	HCH/ ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F6	920053903	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F7	920104703	全外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 742C>T (p. Arg248Cys); 杂合; 新发	TD1	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F8	920108303	全外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F9	920119803	全外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F10	920120803	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无
F11	920143203	医学外显子组检测 (父母子)	<i>FGFR3</i> (NM_000142.5): c. 1138G>A (p. Gly380Arg); 杂合; 新发	ACH	arr (1-22) × 2, (X,N) × 1	引产	无

3 讨论

FGFR3 基因突变可导致颅缝早闭和多种类型的骨骼发育不良, 其中 ACH 是一种软骨发育异常最常见形式, 主要病理改变为软骨化骨异常所致的长骨纵向生长受阻, 但膜性化骨过程正常。研究表明, *FGFR3* 基因是目前发现的唯一与 ACH 相关的基因。此外, TD1、TD2、HCH、Muenke 综合征、CATSHL 综合征、Crouzon-皮肤-骨骼综合征以及某些肿瘤等均与 *FGFR3* 基因突变有关。不同的突变可引起不同类型的疾病。*FGFR3* 基因属于成纤维细胞生长因子受体家族, 含有 806~809 个氨基酸残基 (视转录本不同而异), 由细胞外糖基化的配子结合区、疏水的跨膜区和胞内的酪氨酸激酶催化区组成。*FGFR3* 基因存在典型的热点突变, 95% 以上的 ACH 患者由 *FGFR3* 基因 c. 1138G>A 突变引

起, 该突变导致第 380 位甘氨酸由精氨酸取代 (Gly380Arg)。该突变使 *FGFR3* 基因下游转录活化蛋白活性增加, 使细胞周期抑制蛋白的表达上调, 软骨形成被抑制, 从而产生软骨发育不良的一系列临床表现^[5]。采用传统的一代测序技术可针对该位点进行快速检测, 是目前市场上的成熟产品。此外还有聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RELP)、单链构象多态性分析 (single-strand conformation polymorphism, SSCP)、变性梯度凝胶电泳 (denatured gradient gel electrophoresis, DGGE) 等检测技术。但对于临床上不常见的突变类型, 该类方法则会漏检其他类型的 *FGFR3* 相关疾病。近年来, NGS 技术已被广泛应用于罕见病产前基因检测, 并显示出良好的临床

检测效能。本研究对超声提示骨骼发育异常的胎儿,采用全外显子组或医学外显子组检测,可针对 *FGFR3* 基因全部外显子及其侧翼区进行检测,扩大了检测范围,可检测到罕见变异,在减少 *FGFR3* 相关疾病漏诊风险上,NGS 具备重要的临床诊断价值。

FGFR3 相关软骨发育异常受累个体常因四肢肢根型缩短、大头畸形、面部突出和面部中部后缩的特征面部、腰椎前凸过度、肘部伸展和旋转受限、膝内翻、短指和手的三叉戟外观而导致身材矮小^[6]。胎儿产前临床表现主要是产前超声发现胎儿短肢发育异常,主要为四肢长骨短,但超声征象缺乏特异性,产前超声往往难以鉴别具体类型。本研究纳入 11 个家系,父母均表现正常,胎儿孕周介于 18~36 周,平均约 28 周。产前超声提示胎儿四肢长骨不同程度短小(2~12 周)。四肢长骨偏小程度总体上随孕周增加而加重,少数家系在相对较小孕周时即已严重短小。ACH 产前临床表现出四肢长骨短小外,本研究中产前超声发现胎儿双顶径及头围偏大、腹围偏小、羊水增多、胸腔狭小也是相对较为常见的产前表现,与既往报道病例基本一致^[6-8]。胎儿股骨缩短,怀疑骨发育不良时,应注意有无合并骨骼系统的其他异常,如头围增大、腹围偏小、长骨成角弯曲等,尽可能全面地对骨骼系统中各骨进行观察与测量。ACH 胎儿产前临床表型有其共性,利用产前超声提示的胎儿长骨短小等特征,对胎儿后续检测技术的选择与产前诊断均具有重要的价值。

研究表明,在约 98% 的 ACH 患者中发现了致病性变异 c. 1138G>A(p. Gly380Arg),在约 1% 的 ACH 患者中发现了致病性变异 c. 1138G>C(p. Gly380Arg),其余致病变异较为罕见。Clinvar 数据库目前(2021 年 10 月 28 日)已收录 *FGFR3* 基因 50 多种不同的致病变异,变异类型包括错义变异、同义变异、终止密码子变异和移码变异,其中错义变异最为常见(90%),同义变异占 6%。既往病例报道的变异绝大部分为新发变异。本研究 11 例胎儿均为 *FGFR3* 错义变异致病,包括 4 种不同的致病位点,其中 8 例(72.7%)为 c. 1138G>A,1 例为 c. 1118A>G,1 例为 c. 1620C>A,1 例为 c. 742C>T,全部位点均为杂合新发变异。c. 1138G>A 杂合

突变是引起 ACH 最常见的原因^[7-9],除杂合致病外,研究表明,由 *FGFR3* 1138 位核苷酸的双等位基因致病变异引起纯合性软骨发育不全,是一种严重的疾病,常因神经功能缺损引起呼吸功能不全导致过早死亡^[10]。本研究病例报道的 4 种变异均被 Clinvar 和 HGMD 数据库收录。c. 1118A>G 引起密码子 373 处的半胱氨酸替换为酪氨酸,可引起胎儿致死性发育不良 1 型,该变异在 gnomAD 一般人群数据库中无频率记录,已有多篇文献报道^[11-13];c. 1620C>A 引起密码子 540 处的赖氨酸替换为天冬酰胺,该变异位于 *FGFR3* 酪氨酸激酶结构域中,功能研究表明该变体导致表达模式显著降低和 STAT1 磷酸化降低,可引起 ACH 或 HCH,该变异在 gnomAD 一般人群数据库中无频率记录,该变异是散发性或家族性软骨发育不良的最常见原因之一^[8, 14-16]。c. 742C>T 常染色体显性遗传 TD 病例中最常见的 *FGFR3* 致病变异之一,在一个队列中,91 例 TD 中有 45 例发现了 p. Arg248Cys 变异^[17],最近的功能研究^[18]表明该变异可促进不依赖型配体的 *FGFR3* 二聚化,从而导致组成型受体激活。

本研究中,11 例产前超声提示骨骼发育异常、且经外显子组检测发现 *FGFR3* 基因致病变异的胎儿,共检出 4 种不同的致病变异,其中 8 例诊断为胎儿软骨发育不全,2 例诊断为胎儿致死性软骨发育不全 1 型,1 例诊断为软骨发育不全/软骨发育不良,全部位点均为新发杂合变异,所有孕妇均选择引产。本研究进一步表明 NGS 技术对 *FGFR3* 基因突变引起的骨骼异常具有较大的产前诊断价值,并明确该类疾病的产前临床表型和基因型特点,为产前诊断和遗传咨询提供依据。

参考文献

- [1] KEEGAN K, JOHNSON DE, WILLIAMS LT, et al. Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, *FGFR-3*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(4): 1095-1099.
- [2] SPRANGER J. Bone dysplasia 'families' [J]. *Pathol Immunopathol Res*, 1988, 7(1-2): 76-80.
- [3] WALLER DK, CORREA A, VO TM, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and

- thanatophoric dysplasia in selected regions of the US[J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(18): 2385-2389.
- [4] 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.
- [5] 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(6): 911-921.
- [6] PAULI RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 1.
- [7] DEL PN, PLACONE J, HRISTOVA K. Effect of thanatophoric dysplasia type I mutations on FGFR3 dimerization[J]. *Biophys J*, 2015, 108(2): 272-278.
- [8] XUE Y, SUN A, MEKIKIAN PB, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2014, 2(6): 497-503.
- [9] 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.
- [10] HALL JG. The natural history of achondroplasia[J]. *Basic Life Sci*, 1988, 48: 3-9.
- [11] RONCHETTI D, GRECO A, COMPASSO S, et al. Deregulated FGFR3 mutants in multiple myeloma cell lines with t(4;14): comparative analysis of Y373C, K650E and the novel G384D mutations[J]. *Oncogene*, 2001, 20(27): 3553-3562.
- [12] JUNG M, PARK SH. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(2): 290-295.
- [13] ROUSSEAU F, 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.
- [14] BELLUS GA, MCINTOSH I, SMITH EA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia[J]. *Nat Genet*, 1995, 10(3): 357-359.
- [15] PRINOS P, COSTA T, SOMMER A, et al. A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia[J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(11): 2097-2101.
- [16] DEUTZ-TERLOUW PP, LOSEKOOT M, AALFS CM, et al. Asn540Thr substitution in the fibroblast growth factor receptor 3 tyrosine kinase domain causing hypochondroplasia[J]. *Hum Mutat*, 1998, Suppl 1: S62-65.
- [17] WILCOX WR, TAVORMINA PL, KRAKOW D, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 78(3): 274-281.
- [18] DEL PN, PLACONE J, HRISTOVA K. Effect of thanatophoric dysplasia type I mutations on FGFR3 dimerization[J]. *Biophys J*, 2015, 108(2): 272-278.

(收稿日期:2022-01-04)

编辑:宋文颖