

3例ACAN基因突变致矮小症病例家系分析及文献复习

李彦晓, 陆文丽, 王歆琼, 陈 焯, 肖 园, 董治亚, 马晓宇
(上海交通大学医学院附属瑞金医院儿内科, 上海 200025)

[摘要] 目的: 分析3例ACAN基因突变致矮小症患儿的临床特征及遗传改变。方法: 收集上海交通大学医学院附属瑞金医院2018年至2020年期间收治的3例ACAN基因突变的矮小患儿的临床资料、实验室检查及基因检测结果, 并进行文献复习。结果: 3例患儿均有矮小家族史, 临床表现均有身材矮小, 1例伴有胸腰椎前屈位活动度轻度受限, 未见其他系统异常, 3例患儿中, 年龄最大者5岁1月, 骨龄与其实际年龄大致相符或稍提前, 2例生长激素(growth hormone, GH)激发峰值小于10 μg/L。基因检测显示3例患儿分别存在ACAN基因变异c.G1877A、c.7360_7361del及c.7038_7039insCGGTGT, 其中前两者为新发现的突变, 在各大数据库尚无报道。应用重组人生长激素后, 3例患儿身高均有改善。回顾国内外文献发现, 目前共报道120例患儿及216例亲属, 其中已在人类基因数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD)中注册与矮小症相关的ACAN基因变异有80种, 其中矮小是最主要临床表现, 其次是骨骼发育异常, 也可表现为仅矮小。结论: ACAN基因突变主要导致患儿身材矮小及骨骼发育异常, 其骨骼临床表型多样, 也可仅表现为矮小, 对于矮小症特别是有矮小家族史的患儿, 无论是否伴有骨骼异常, 均需警惕该基因突变。

关键词: ACAN基因; 矮小症; 特发性矮小

中图分类号: R596; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2023)05-0448-06

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.05.005

Case analysis and literature review of 3 children with short stature with ACAN gene mutation

LI Yanxiao, LU Wenli, WANG Xinqiong, CHEN Ye, XIAO Yuan, DONG Zhiya, MA Xiaoyu.

Department of Pediatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 20025, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical features and genetic changes of 3 children in short stature with ACAN gene mutation. **Methods:** The clinical data, laboratory examinations, and genetic testing results of 3 children with ACAN gene mutations diagnosed with short stature at our pediatric endocrine disease clinic from 2018 to 2020 were collected, and the literature was reviewed for analysis and summary. **Results:** All the three children had a short family history, and their clinical manifestations were short stature. One patient had a slight limitation of the flexion activity of the thoracolumbar spine, and no other system abnormalities were found. Among them, the oldest of the 3 children was 5 years and 1 month, and the bone age was roughly consistent with or slightly advanced than the actual age, and the peak growth hormone challenge in 2 cases was less than 10 μg/L. The variations in the ACAN gene are c.G1877A and c.7360, respectively_7361del and c.7038_7039insCGGTGT, case 1 and case 2 are novel mutations that have not been reported in major databases. After the application of recombinant human growth hormone, the height of all three children improved. Reviewing the literature at home and abroad, we found that there were 120 children and 216 relatives reported at present. Among them, there were 80 ACAN gene variants related to short stature registered in HGMD, of which short stature was the most important clinical manifestation, followed by skeletal dysplasia. **Conclusions:** Mutations of ACAN gene mainly lead to short stature and skeletal dysplasia in children, and their clinical bone phenotypes are diverse, which can also only be manifested as short stature. For children with short stature, especially those with short stature family history, no matter whether they have skeletal abnormalities, they should be alert to this gene mutation.

Keywords: ACAN gene; Short stature; Idiopathic short stature

矮小症是一种常见的儿童内分泌疾病, 其患病

率在发展中国家高达32.5%, 目前国内尚无大规模的相关调查资料。一项调查显示, 上海儿童、青少

年的矮小症患病率为 3.77%，而天津为 1.99%^[1]。矮小症的病因复杂，除下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子 1 轴缺陷外，还包括甲状腺功能减退、小于胎龄儿、骨骼发育障碍、慢性系统性疾病、营养不良、性早熟、体质性青春发育延迟等^[2]。国外资料显示，有 60%~80% 找不到病因的矮小患儿被诊断为特发性身材矮小(idiopathic short stature, ISS)^[3]；国内的研究则显示，ISS 占 22.0%~41.0%^[1,4-5]。随着近年来基因检测的广泛开展，许多 ISS 遗传因素逐渐被发现，如 *SHOX*、*NPR2*、*NPPC* 和 *ACAN* 基因等。*ACAN* 基因编码聚集蛋白聚糖 (aggrecan, AGC)，而 AGC 是软骨中最丰富的细胞外蛋白多糖，在软骨的生物物理和生物力学特性中起关键作用^[6]。*ACAN* 基因突变可导致 AGC 缺乏，软骨细胞增殖减少，骨骼生长板功能障碍，从而导致生长障碍，造成身材矮小，关节畸形、功能异常^[7-9]。*ACAN* 基因突变在特发性身材矮小人群中的发生率为 1.4%~6.0%^[8]。近年来，关于 *ACAN* 基因突变在临床上的报道逐渐增多。本研究分析了本院 3 例 *ACAN* 基因突变致矮小患儿的临床资料，并复习相关文献，总结 *ACAN* 基因突变致矮小患儿的特点。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2018 年至 2020 年间在上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科内分泌门诊诊断为矮小症，并发现 *ACAN* 基因突变的 3 例患儿的临床资料。矮小症诊断标准为，患儿身高低于同地区同年龄同性别正常儿童身高 2 个标准差以上，或者低于正常儿童生长曲线的第 3 百分位，身高标准参照 2009 年“0~18 岁儿童青少年身高体质量标准化生长曲线”^[10]。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测及影像学检查

收集 3 例患儿的临床资料，包括性别、年龄、身高、体重及血生化、甲状腺功能、肾上腺皮质功能、空腹血糖、空腹胰岛素、生长激素 (growth hormone, GH) 激发试验、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 检测结果和骨龄、垂体 MRI、胸腰动力学评估等检查结果。其中骨龄评估参照 Greulich.Pyle 图谱法进行。

1.2.2 DNA 测序

抽取 3 例患儿及 5 名亲属的外周静脉血 3 mL，

抗凝后采用血液提取试剂盒 (北京贝瑞和康医学检验实验室有限公司) 提取 DNA，并置于 -20 °C 保存备用，进行目标序列捕获高通量测序及变异致病性预测分析。检测时，从受检者样本中提取基因组 DNA，构建基因组文库。通过探针杂交捕获目标基因 (约 20 000 个) 外显子及毗邻剪接区域 (约 20 bp)，以及线粒体基因组全长，并进行富集。对富集的基因进行质量控制，利用高通量测序仪进行测序。序列变异数据解读规则参考 2015 年美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南。

1.2.3 Sanger 测序验证

根据目标序列捕获高通量测序的结果设计引物，对患儿及其亲属分别进行目标序列的 PCR 扩增及 Sanger 测序。

2 结果

2.1 一般资料

3 例病例的具体临床资料见表 1。

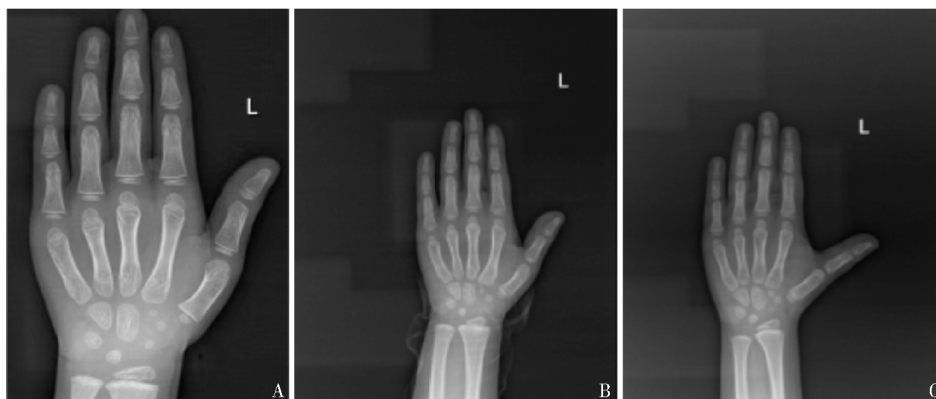
表 1 3 例 *ACAN* 基因突变患儿临床特征及基因表型

Table 1 Clinical characteristics and gene phenotype of three patients with *ACAN* gene mutations

Indice	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	Male	Female	Male
Age	5 years and 1 month	4 years and 1 month	5 years
Height(cm)	103.3(-2.0 SD)	94.0(-2.52 SD)	101.2(-2.39 SD)
Weight(kg)	18.0	14.6	17.6
BMI(kg/m ²)	16.9	16.5	17.2
Bone age(y)	5.75	4	5.5
IGF-1(ng/mL)	162	90	99
GH peak(μg/L)	8.35	12.1	8.9
Gene mutations	c.G1877A	c.7360_7361del	c.7038_7039insC-GGTGT
Protein	p. W626	p. E2454fs	p. Arg2349_Glu2350insCysArg
ACMG	Seaked	Seaked	Unknown
Origin	Father	Mather	Mather

病例 1: 患儿为男性，年龄为 5 岁 1 个月，发现身高增长缓慢 4 年余，身高生长速度为 3~4 cm/年，骨龄 5.75 岁 (见图 1)。患儿父亲身高 150 cm(-3.75 SD)，母亲身高 153 cm(-1.41 SD)，祖父母身高均为 150 cm+，外祖父、外祖母身高均为 160 cm。

病例 2: 患儿为女性，年龄为 4 岁 1 个月，发现



A: 病例1, 实际年龄5岁1月, 骨龄5.75岁; B: 病例2, 实际年龄4岁, 骨龄4岁; C: 病例3, 实际年龄5岁5月, 骨龄5.5岁。

A: Case 1, actual age 5 years and 1 month, bone age 5.75 years; B: Case 2, actual age 4 years, bone age 4 years; C: Case 3, actual age 5 years and 5 months, bone age 5.5 years

图1 骨龄片

Figure 1 Hand radiographs for Bone age

生长缓慢1年余, 身高生长速度为5.8 cm/11个月。四肢关节无明显畸形。患儿父亲身高171 cm(-0.25 SD), 母亲身高150 cm(-1.96 SD)。垂体MRI检查示垂体小; 骨龄为4岁(见图1); 胸腰椎动力位(脊柱侧弯用)检查提示胸腰椎前屈位活动度轻度受限(临床意义不大, 可能与体位有关)。

病例3: 患儿为男性, 5岁5个月患儿。自幼身材矮小, 身高生长速度为5 cm/年。患儿父亲身高170 cm(-0.42 SD), 母亲身高145 cm(-2.89 SD); 骨龄检查示5.5岁(见图1)。

2.2 治疗与随访

病例1: 予患儿重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 0.12 U/(kg·d) 治疗12个月后, 患儿身高增加了7.0 cm (6岁4个月, 111.3 cm, -1.77 SD), 目前仍继续随访中。

病例2: 予患儿 rhGH 0.13 U/(kg·d) 治疗5个月后, 其身高增加4.7 cm (5岁, 101.6 cm, -2.05 SD), 目前仍继续随访中。

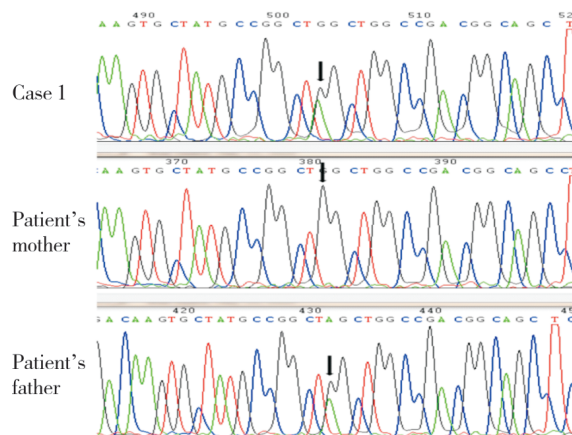
病例3: 予患儿 rhGH 0.12 U/(kg·d) 治疗3年后, 电话随访, 患儿身高为130 cm (8岁8个月, -0.6 SD), 疫情原因目前患儿尚未复诊。

2.3 基因测序结果

3例患儿的基因表型见表1。

病例1: 在病例1的ACAN基因编码区内发现一个引入终止密码子突变 NM_001135: exon10: c. G1877A:p. W626X (见图2)。该突变经 ACMG 遗传变异分类标准与指南证实为致病变异(证据 PVS1+PM2+PP4), 为新发现的突变, 其父亲也携带该突变位点(见图3)。

病例2: 在病例2的ACAN基因 G3(Globin domain3)功能域发现一个杂合的移码缺失 NM_013227: exon17: c. 7360_7361del: p. E2454fs (见图4)。该突变经 ACMG 遗传变异分类标准与指南证实为致病变异(证据 PVS1+PM2+PP4), 为新发现突变, 其母亲及外祖母均携带该突变位点(见图3)。



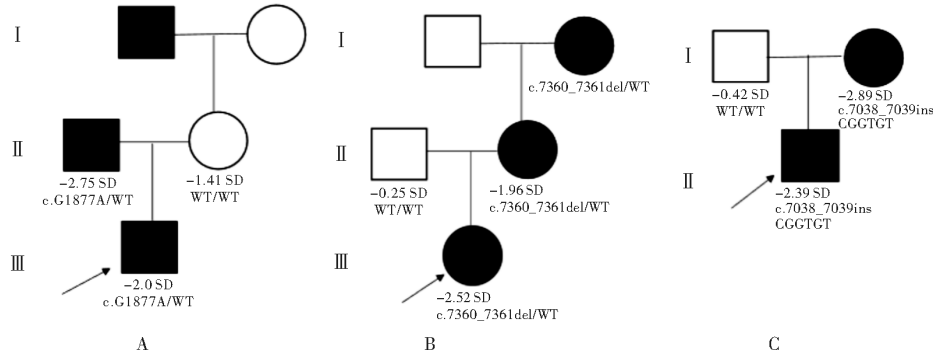
注: 病例1及其父亲存在ACAN基因 NM_001135: exon10: c. G1877A: p. W626X 突变, 变异位置是 cds1877 位, 由G(鸟嘌呤)变成了T(胸腺嘧啶), 导致了位于626位的色氨酸产生无义突变, 提前出现终止密码子, 母亲为野生型。

Case 1 and his father had ACAN gene NM_001135: exon10: c. G1877A: p. W626X mutation, the mutation location was cds1877, and the mutation position was cds1877, which changed from G (guanine) to T (thymine), resulting in a nonsense mutation of tryptophan at position 626, and a stop codon appeared in advance, and the mother was wild-type.

图2 病例1的ACAN基因 Sanger 测序图

Figure 2 ACAN gene sequencing results of patient 1

病例3基因检测结果(见图5): 在病例3的ACAN基因 G3 (Globin domain3)功能域发现一个杂

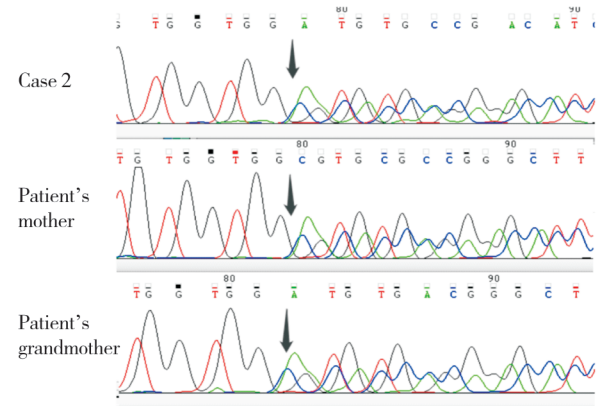


A: 病例 1 家系; B: 病例 2 家系; C: 病例 3 家系。
A: Case 1 family; B: Case 2 family; C: Case 3 family.

图 3 ACAN 基因突变家系图

Figure 3 Pedigrees of the 3 families

合突变 NM_013227: exon14: c. 7038_7039insCGGTGT: p. Arg2349_Glu2350insCysArg。该突变经 ACMG 遗传变异分类标准与指南证实为意义不明变异(证据 PM2+PP4), 其母亲也携带该突变位点(见图 3)。



注: 病例 2 及其母亲、外祖母存在 ACAN 基因 NM_013227: exon17: c. 7360_7361del: p. E2454fs 突变, 该变异为 cDNA 的第 7360 位至第 7361 位碱基缺失, 导致第 2454 位密码子由编码谷氨酸变为编码丙氨酸, 然后移码提前至第 13 位产生终止密码子。

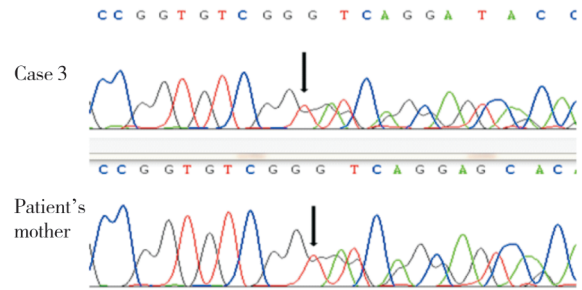
Case 2 and his mother and grandmother had a mutation in the ACAN gene NM_013227: exon17: c. 7360_7361del: p. E2454fs, which was a deletion of cDNA at positions 7360 to 7361, resulting in the codon at position 2454 changing from encoding glutamate to encoding alanine, and then shifting frames to position 13 to produce a stop codon.

图 4 病例 2 的 ACAN 基因 Sanger 测序图

Figure 4 ACAN gene sequencing results of patient 2

2.4 文献复习

截止 2022 年 4 月, 查阅中国知网、万方以及 PUBMED 等数据库, 共搜索到 ACAN 杂合突变引起的矮小症患者 120 例及其 216 例亲属^[10-17]。已在人类基因数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD)登记的 96 个 ACAN 基因突变中, 与矮小相关的占 80 个, 存在这些基因突变的病例中大部分有家系遗传(87.9%), 少数为新发突变^[13]。



注: 病例 3 及其母亲存在 ACAN 基因 NM_013227: exon14: c. 7038_7039insCGGTG T: p. Arg2349_Glu2350insCysArg 突变, 导致 ACAN 蛋白密码子从第 2348 位半胱氨酸至第 2349 位精氨酸重复。

Case 3 and her mother had a mutation in the ACAN gene NM_013227: exon14: c. 7038_7039insCGGTG T: p. Arg2349_Glu2350insCysArg, resulting in a duplication of the ACAN protein codon from cysteine 2348 to arginine 2349.

图 5 病例 3 的 ACAN 基因 Sanger 测序图

Figure 5 ACAN gene sequencing results of patient 3

最初对于 ACAN 基因突变的病例报道中, 患者多为大骨龄伴有头颈畸形或骨骼发育不良。2017 年, 美国辛辛那提医院总结报道了 20 个家庭共 103 例 ACAN 基因杂合突变患者, 其中 33 例为儿童, 且 20 个家庭中有 12 个发生了早发骨关节炎^[18], 2 个发生了骨骼发育不良, 这是目前报道例数最多的一篇文献。这篇报道中患者均有矮小临床表现, 头部及颈部畸形则是第二常见的表现, 再次为短指/宽大脚趾和关节疾病/椎间盘疾病。患者主要的骨骼畸形包括额突、扁平鼻梁、轻度中面部发育不全、颈短、脊柱畸形、手指短、拇指短、大脚趾宽、第二脚趾比其他脚趾长, 骨骼或关节疼痛, 智力和运动发育正常。ACAN 突变被认为是特发性身材矮小的重要原因之一, 在对 ACAN 基因突变基因型与表型间相关性的回顾性研究中, 发现所有存在 ACAN 突变的患者都表现出身材矮小, 且其中 16% (12/74) 的 ACAN 突变患者仅表现为身材矮小而没有其他症

状^[10]。我国最新的一项研究^[16]显示,矮小症患者和家族性矮小症患者中 *ACAN* 突变的检出率分别为 1.2% 和 3.5%。但在天津的一项研究^[17]中,家族性矮小症患者的 *ACAN* 突变比例明显更高 (21.9%, 7/32),这可能与单中心及小样本量有关。历年 *ACAN* 基因突变及单纯矮小及临床异常特点汇总见表 2。

3 讨论

ACAN 基因位于常染色体 15q26.1, 包含 19 个外显子, 编码 AGC, 该蛋白由 N 端的 G1、G2 和 C 端 G3 3 个重要球状结构域和糖胺聚糖附着区组成, 是软骨细胞外基质的主要结构成分。AGC 不仅在软骨组织的发育过程中调控关键生长因子和信号分子的表达, 在软骨和骨形态形成中也起到关键作用^[9]。最先是在具有骨龄超前的身材矮小及伴有多个脊椎骨骺发育不良的患者中发现了 *ACAN* 基因突变, 该基因缺陷已被证明是导致人类异常生长的原因之一。*ACAN* 基因突变大多发生在 G1 和 G3 域。有研究认为, *ACAN* 基因上游即第 1~10 号外显子的突变与生长板相关, 多引起 ISS; 而下游即第 11~18 号外显子的突变与软骨及生长板相关, 除引起 ISS 外, 还可引起关节问题^[10]。目前研究认为, 所有报道的杂合 AGC 突变都会导致类似严重程度的成人身材矮小, 致病的杂合 *ACAN* 突变可导致类似生长板软骨形成损害, 表明生长板软骨形成损害很可能是由于 AGC 的功能性单倍体不足所致, 突变机制可能相似^[19]。Lin 等^[16] (2021 年) 及 Wu 等^[20] (2022 年) 的研究结果也支持这一结论。本研究的 3 例患者均为单纯矮小, 有矮小家族史, 无明显骨

骼病变, 突变基因分别位于第 10、14、17 号外显子, 也提示突变造成矮小的机制一致性。近年来单纯性矮小无骨骼改变的患者逐渐被发现, 这也与本研究发现的患儿临床特征一致。但由于患儿发现年龄小, 还需进一步随访是否有骨骼改变。

本研究报道的 3 例患儿发现基因突变时年龄最大的为 5 岁 1 个月, 其骨龄均与实际年龄相符合或稍提前, 与报道的骨龄提前不一致, 可能与发现时年龄小有关系。迄今为止, rhGH 治疗仍然是改善 *ACAN* 突变矮小症患者身高的主要方法, 研究还表明, 10 岁以下的患者对 rhGH 治疗反应良好, 并且开始治疗的年龄越小, rhGH 治疗的效果越好^[20]。本研究的 3 例患儿发现时年龄在 4~6 岁之间, 应用 rhGH 治疗后身高改善, 但目前均为短程治疗, 有待进一步的研究。

综上所述, *ACAN* 基因突变主要导致患儿身材矮小及骨骼发育异常, 其骨骼临床表型多样。随着对 *ACAN* 基因研究的不断深入, 发现患儿也可仅表现为矮小, 故对于矮小症特别是有矮小家族史的患儿, 无论是否伴有骨骼异常, 均需警惕该基因突变。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

患儿及其父母均签署知情同意书, 准予患儿相关资料发表, 研究过程均符合当地和国家研究伦理委员会制定的协议, 并经上海交通大学医学院附属瑞金医院医学伦理委员会审核批准。

作者贡献/Authors' Contributions

马晓宇负责课题设计、资料审核及文章撰写, 李彦晓负责资料收集及文章撰写, 陆文丽提供资料来源, 王歆琼、肖园及董治亚对课题设计有帮助指导。

表 2 文献复习历年 *ACAN* 基因突变患者的临床特点及比例总结

Table 2 Summary of the clinical characteristics and proportion of patients with *ACAN* gene mutations in the past years of literature review

Reference	Mutations	S	He/N	Ha/F	J	OA/OD	V	BA	
								delayed	advanced
[10]	74	12/74	34/74	24/74	8/74	20/74	20/74	22/45	23/45
[11]	1	0/1	1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
[12]	2	1/2	0/2	0/1	0/1	0/2	0/2	1/2	1/2
[13]	1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
[14]	2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	0/2	2/2	0/2
[10]	2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
[15]	5	4/5	1/5	0/5	0/5	0/5	4/5	4/5	1/5
[16]	13	/	/	/	/	/	/	5/13	7/13
[17]	7	2/7	4/7	5/7	0/7	0/7	3/7	6/7	1/7

Abbreviations : S, short only; He/N, head/neck abnormality; Ha/F, hands/feet abnormality J, joint abnormality; OA/OD, osteoarthritis/osteocondritis; V, vertebral abnormality ; BA, bone age

[参考文献]

- [1] 李晓静, 罗飞宏, 裴舟, 等. 1496 例矮小症病因分析及基于 IGF-1 水平生长激素缺乏症诊断预测模型的建立[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(12): 1110-1115.
LI X J, LUO F H, PEI Z, et al. Analyzing the etiology of 1496 children with short stature and establishing the predict model of growth hormone deficiency using IGF-1 levels[J]. J Clin Pediatr, 2012, 30(12): 1110-1115.
- [2] 武苏, 汪素美, 朱子阳, 等. 2132 例矮小症患者病因及骨龄分析[J]. 临床儿科杂志, 2015(8): 730-733.
WU S, WANG S M, ZHU Z Y, et al. Etiology and bone age of 2132 children with short stature[J]. J Clin Pediatr, 2015(8): 730-733.
- [3] COHEN P, ROGOL A D, DEAL C L, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217.
- [4] CHEN W W, LIU H X, LIU J, et al. Etiology and genetic diagnosis of short stature in children[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2019, 21(4): 381-386. Chinese.
- [5] 韩晓伟, 董治亚, 张婉玉, 等. 矮小症病因及临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(1): 39-42.
HAN X W, DONG Z Y, ZHANG W Y, et al. Analysis of the etiology and clinical characteristics of short stature[J]. J Clin Pediatr, 2019, 37(1): 39-42.
- [6] NIA H T, ORTIZ C, GRODZINSKY A. Aggrecan: approaches to study biophysical and biomechanical properties[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2303: 209-226.
- [7] LAUING K L, CORTES M, DOMOWICZ M S, et al. Aggrecan is required for growth plate cytoarchitecture and differentiation[J]. Dev Biol, 2014, 396(2): 224-236.
- [8] STAVBER L, HOVNIK T, KOTNIK P, et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(3): 243-253.
- [9] ROUGHLEY P J, MORT J S. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage[J]. Exp Orthop, 2014, 1(1): 8.
- [10] WEI M, YING Y, LI Z, et al. Identification of novel ACAN mutations in two Chinese families and genotype-phenotype correlation in patients with 74 pathogenic ACAN variations[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(11): e1823.
- [11] UCHIDA N, SHIBATA H, NISHIMURA G, et al. A novel mutation in the ACAN gene in a family with autosomal dominant short stature and intervertebral disc disease[J]. Hum Genome Var, 2020, 7(1): 44.
- [12] 赵莉莉, 朱一琳, 袁珂, 等. 重组人生长激素改善 ACAN 基因变异致家族性矮小的疗效观察及文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(1): 59-64.
ZHAO L L, ZHU Y L, YUAN K, et al. Efficacy of recombinant human growth hormone therapy in familial short stature with ACAN gene variants and review of literature[J]. J Clin Pediatr, 2021, 39(1): 59-64.
- [13] 马建英, 王媛媛, 李堂. ACAN 基因变异致矮身材基因改变与临床观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(04): 1537-1543.
Ma JY, Wang YY, Li T. Gene Mutation and its clinical observation of short stature caused by ACAN gene mutation[J]. Advances in Clinical Medicine, 2021, 11(04): 1537-1543.
- [14] MANCIOPPI V, PRODAM F, MELLONE S, et al. Retrospective diagnosis of a novel acan pathogenic variant in a family with short stature: a case report and review of the literature[J]. Front Genet, 2021, 12: 708864.
- [15] 王晓艳, 谢蓉蓉, 吴海瑛, 等. 五个 ACAN 基因变异致身材矮小家系的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(10): 942-946.
WANG X Y, XIE R R, WU H Y, et al. Clinical and analysis of five Chinese pedigrees affected with short stature due to variants of ACAN gene[J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(10): 942-946.
- [16] LIN L, LI M, LUO J, et al. A High Proportion of novel ACAN mutations and their prevalence in a large cohort of chinese short stature children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(7): e2711-e2719.
- [17] SUN J, JIANG L, LIU G, et al. Evaluation of growth hormone therapy in seven chinese children with familial short stature caused by novel ACAN variants[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 819074.
- [18] GKOUROGIANNI A, ANDREW M, TYZINSKI L, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(2): 460-469.
- [19] GIBSON B G, BRIGGS M D. The aggrecanopathies: an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 86.
- [20] WU S, WANG C, CAO Q, et al. The Spectrum of ACAN gene mutations in a selected Chinese cohort of short stature: genotype-phenotype correlation[J]. Front Genet, 2022, 13: 891040.

(收稿日期: 2022-05-30)

(本文编辑: 张 宁)