

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002987

## 7例假性软骨发育不良患儿的临床特征及遗传学分析

徐磊<sup>1</sup>, 杨玉<sup>1</sup>, 杨利<sup>1</sup>, 谢理玲<sup>1</sup>, 张东光<sup>1</sup>, 黄慧<sup>2</sup>, 邹海英<sup>1</sup>

(南昌大学附属儿童医院/江西省儿童医院/江西省儿童遗传代谢性疾病临床研究中心)

1. 内分泌遗传代谢科; 2. 中心实验室, 南昌 330006)

**【摘要】目的:**分析假性软骨发育不良(pseudoachondroplasia, PSACH)儿童患者的临床特征及软骨低聚物基质蛋白(cartilage oligomer matrix protein, COMP)基因突变位点。**方法:**收集7例江西省儿童医院诊断的PSACH患者(2~9岁,其中男童4例,女童3例)相关临床特征、实验室检查、影像学检查、基因报告结果和家族史等。以“PSACH”“PSEUDOACHONDROPLASIA”“假性软骨发育不良”“COMP基因”“COMP”为检索词,分别检索PubMed、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、中国知网数据库(CNKI)和万方数据库,对PSACH进行文献复习,分析7例患儿基因突变位点是否与国外已知报道的热点突变一致,是否存在新发突变而扩展基因突变谱。**结果:**研究对象身高均落后于同龄同性别儿童的3个标准差以上,婴幼儿期外观和体型正常,2岁左右出现生长速率减慢和骨骼异常,行走鸭步状,智力、面容、视力、听力均未见明显异常。研究对象X线片表现相似,为脊柱椎体扁平,前缘舌状突出,椎间隙正常,髌臼发育较浅,髌关节毛糙,股骨远端、胫腓骨近端干骺端增宽,形态不规则,毛糙感,长骨粗短,血钙和血磷、PTH等代谢指标均正常,全外显子检测均发现COMP基因位点突变,其中2例为新突变,突变类型为错义突变为主(6/7)。本研究的7例患者均处在8~14号外显子,其中13号外显子有5例且均处于T3<sub>6-7</sub>。**结论:**对于2岁左右出现生长速率明显减慢、短指畸形、四肢不匀称和软骨骨骺发育异常、脊柱椎体扁圆形、行走步态呈鸭步的患儿应怀疑PSACH,应进行COMP基因检查以助诊断,另外检测血浆COMP水平也是一种很好的诊断方法,当临床表型难以诊断PSACH时,可通过COMP突变所处的外显子区域和结构域进行鉴别,PASCH为常染色体显性遗传,遗传概率高,因此早期诊断、早期处理并发症对于改善生活质量以及优生优育有极大的帮助。

**【关键词】**假性软骨发育不良; 软骨低聚物基质蛋白; 假性软骨发育不良; 软骨低聚物基质蛋白**【中图分类号】**R725.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-12-23

## Clinical characteristics and genetic analysis of 7 children with pseudoachondroplasia

Xu Lei<sup>1</sup>, Yang Yu<sup>1</sup>, Yang Li<sup>1</sup>, Xie Liling<sup>1</sup>, Zhang Dongguang<sup>1</sup>, Huang Hui<sup>2</sup>, Zou Haiying<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism; 2. Central Laboratory, The Affiliated Children's Hospital of Nanchang University/Jiangxi Provincial Children's Hospital/Jiangxi Clinical Research Center of Childhood Genetic Metabolic Diseases)

**【Abstract】Objective:** To analyze the clinical characteristics of children with pseudoachondroplasia (PSACH) and gene mutation sites of cartilage oligomer matrix protein (COMP). **Methods:** The clinical characteristics, laboratory examination, imaging examination, gene report results and family history were collected from 7 patients diagnosed with PSACH in Jiangxi Provincial Children's Hospital (including 4 boys and 3 girls, aged from 2 to 9 years old). With “PSACH”, “PSEUDOACHONDROPLASIA”, “COMP gene” and “COMP” as keywords, the literature of PSACH was retrieved respectively from the PubMed, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and WANFANG databases, and it was analyzed that whether the gene mutation sites of these 7 children were consistent with those reported abroad and whether there were newly developed mutations and extended gene mutation spectrum. **Results:** The stature of the subjects were all 3 standard deviations lower than those of children of the same age and

作者介绍: 徐磊, Email: 317975080@qq.com,

研究方向: 内分泌遗传代谢。

通信作者: 杨玉, Email: yangyu5168@126.com。

基金项目: 江西省科技厅资助项目(编号: 20202BABL206039、20192BCD42004)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.016.html>  
(2022-04-01)

gender, and their appearance and body shape were normal in infancy. At about 2 years old, they showed slowed growth rate and skeletal abnormalities, and walked like a duck. There were no obvious abnormalities in intelligence, face, vision and hearing. The X-ray film performance of the subjects were similar, including flat spinal vertebral body, prominent frontal ligule,

normal intervertebral disc, shallow acetabulum development, coarse hip, broadened distal femur and stem epiphyseal end of proximal tibia and fibula, irregular shape, rough feeling, stubby long bones, blood calcium and blood phosphorus, and normal PTH metabolic indexes. Besides, all exons tests found *COMP* gene locus mutation, among which, 2 were new mutations, and most of them were missense mutations(6/7). The 7 patients in this study were all located in exon 8-14, including 5 in exon 13 and all located in T3<sub>6-7</sub>.

**Conclusion:** Children around 2 years old who have significant slowed growth rate, short deformity, asymmetrical limb and cartilage epiphyseal dysplasia, oblate spinal vertebral, and duck-like walking gait should be suspected with PSACH, and *COMP* gene check should be conducted to help diagnose. In addition, other *COMP* test is also a good diagnostic method. When it is difficult to diagnose PSACH through the clinical phenotype, it can be identified by exon region and domain where *COMP* mutation is located. PSACH is an autosomal dominant inheritance with high genetic probability. Therefore, early diagnosis and early treatment of complications are of great help to improve the quality of life and healthy birth and breeding.

**[Key words]** pseudoachondroplasia; cartilage oligomer matrix protein; pseudoachondroplasia; cartilage oligomer matrix protein

假性软骨发育不良 (pseudoachondroplasia, PSACH) 是一种常染色体显性遗传的骨软骨发育不良性疾病 (OMIM:177170), 其特征为短肢侏儒、身材比例不匀称、短指畸形、关节韧带松弛及早发性骨关节炎, 儿童期出现的椎骨异常随着年龄增长而消失, 但骨关节炎进行性加重。该病是由软骨低聚物基质蛋白 (cartilage oligomer matrix protein, *COMP*) 基因突变所致。本研究对患儿及家属进行基因检测, 分析其突变位点是否与国外已知报道的热点突变一致, 是否存在新发突变可扩展基因突变谱。以提高临床医生对该病的认识。

## 1 方法和对象

### 1.1 研究对象

在南昌大学附属儿童医院/江西省儿童医院内分泌遗传代谢科诊断 PSACH 的 7 例患儿, 年龄 2-9 岁, 其中男童 4 例, 女童 3 例。本研究经过南昌大学附属儿童医院/江西省儿童医院内分泌遗传代谢科委员会批准, 参加研究的受试者监护人均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

由专科医师详细记录患者的发病史、出生史、喂养史、生

长发育史及家族史, 测量患者身高、体质量、头围和上下部量。实验室检查: 检测血钙、血磷、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)、血清总 25-羟基维生素 D 及肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肝肾功能等。完善生长激素激发试验, 完善全脊柱正侧位片、骨盆正侧位片、四肢长骨片等, 外送骨代谢基因包。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

7 例患儿均来自非近亲结婚家庭, 身高均落后于同龄同性别儿童身高 3 个标准差以上<sup>[1]</sup>, 均无头面畸形和智力异常, 均可见肢体畸形 (四肢短小、不匀称, 可见手镯及脚镯、明显膝内翻畸形、臀部后翘), 患儿的基本临床体征和部分实验室检查结果见表 1。部分患者外观特点如图 1 (病例 1、病例 3 和病例 7) 所示。所有患儿均在 2 岁左右出现生长速率明显减慢伴骨骼异常, 行走呈鸭步状态。病例 3 母亲身材矮小 (身高 100 cm、上部量 88 cm)、四肢粗短。病例 4 母亲身材矮小 (身高 111 cm、上部量 72 cm)、四肢粗短, 病例 7 母亲身材矮小 (身高 136.5 cm、上部量 79 cm), 其余家属身高、上下部量无异常。6 例患者完善 CK 检查仅有 1 例轻度升高, 其余正常。

表 1 患儿基本临床体征及部分实验室检查结果

患儿编号	性别	就诊年龄	身高/cm	上部量/cm	指间距/cm	头围/cm	体质量/kg	出现鸭步年龄	GH峰值/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CK/(U·L <sup>-1</sup> )
病例 1	女	5岁 11个月	86.0	54.8	70.0	49.0	11.2	30个月	8.67	220
病例 2	女	3岁 11个月	85.0	53.7	69.0	46.0	12.0	24个月	-	130
病例 3	男	2岁 9个月	82.3	51.0	68.8	48.0	11.0	27个月	23.50	192
病例 4	女	3岁	82.0	55.0	69.5	49.0	10.7	18个月	-	-
病例 5	男	9岁 3个月	113.0	73.0	110.0	50.0	20.5	24个月	-	158
病例 6	男	3岁 1个月	81.0	54.2	68.0	50.0	12.0	24个月	11.30	92
病例 7	男	5岁 9个月	102.5	90.2	89.0	53.8	22.5	32个月	-	275

注: - 表示未做该项检查; 病例 5 和病例 6 为新突变; CK 参考值为 22-270 U/L

### 2.2 骨骼改变

7 例患儿脊柱正侧位片、四肢长骨片可见类似改变:椎体前缘不规则呈弹头状,椎间隙增宽,髋臼发育较浅,髋关节毛糙,股骨远端、胫腓骨近端干骺端增宽,局部呈喇叭口样改变,长骨粗短。2 例患儿可见脊柱侧弯。患者 X 线特点如图 2

所示。

### 2.3 实验室检查

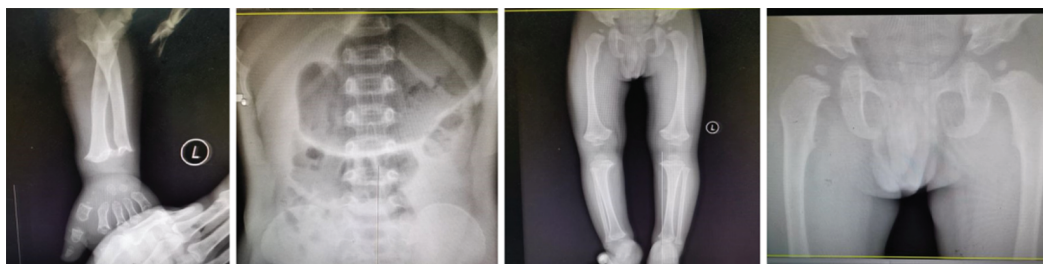
7 例患儿血气分析、尿液及血常规未及异常,微量元素正常,生化全套未及异常,PTH、血清钙、磷、25-羟维生素 D 均正常。



图 1 患者外观特点



病例 1



病例 3



病例 4



病例 5

图 2 患者影像学特点

表 2 患儿基因突变位点和结构域

患儿编号	性别	外显子	突变位点	氨基酸改变	新突变	突变类型	突变来源	结构域
病例 1	女	13	c.1417_1419delGAC	Asp473del	否	缺失突变	自发	T3 <sub>7</sub>
病例 2	女	13	c.1403G > A	C468T	否	错义突变	自发	T3 <sub>7</sub>
病例 3	男	9	c.950A > C	D317A	否	错义突变	母亲	T3 <sub>2</sub>
病例 4	女	10	c.984C > G	C328W	否	错义突变	母亲	T3 <sub>2</sub>
病例 5	男	13	c.1310A > T	D437V	是	错义突变	自发	T3 <sub>6</sub>
病例 6	男	13	c.1337A > G	D446G	是	错义突变	自发	T3 <sub>6</sub>
病例 7	男	13	c.1393G > A	G465S	否	错义突变	母亲	T3 <sub>7</sub>

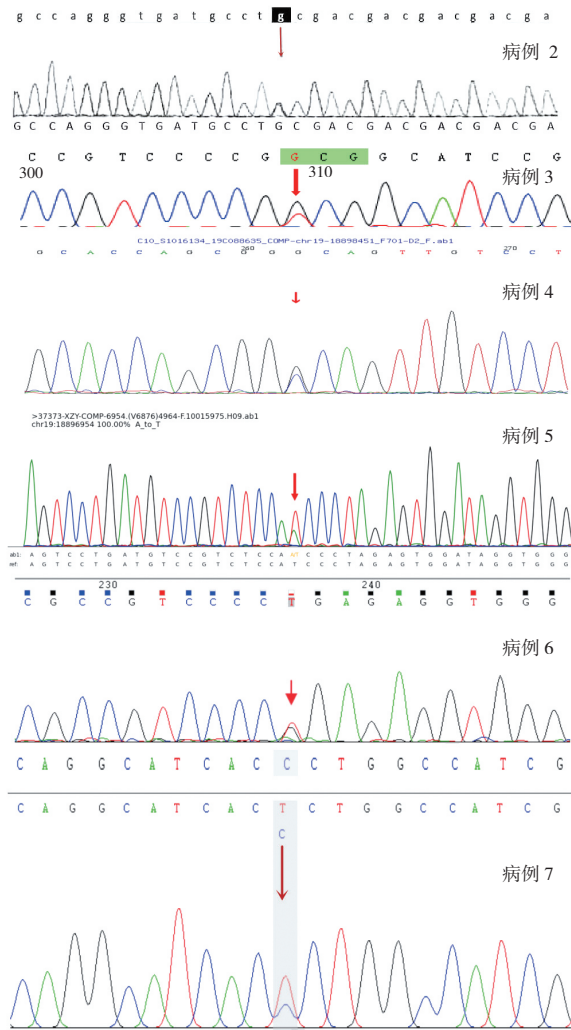
注: T3, 8 个 III 型钙调蛋白样结构域或称类钙蛋白 T3 重复区 (calmodulin-like repeats, CLRs), 分为 T3<sub>1</sub> 至 T3<sub>8</sub>。

2.4 基因检测结果

上述 7 例患儿均在 *COMP* 基因上发现 1 个杂合突变, 其中 1 例为缺失突变, 6 例为错义突变, 其中 2 例为新突变 (病例 5、病例 6), 病例 3、病例 4 和病例 7 的母亲存在 1 个杂合突变, 其余父母未发现突变。突变位点和结构域等见表 2, 患儿测序峰图见图 3。

3 讨论

PSACH 是由位于 19p13.11 染色体上的 *COMP* 基因突变所致, 它是一种常染色体显性遗传疾病。Mamteaux P 和 Lamy M<sup>[2]</sup> 在 1959 年首次将该疾病定义为“假性软骨发育不良性脊柱骨骼发育不良”。有研究在 1974 年报道它是一种最常见的骨骼发育不良疾病之一, 人群中发生率至少在 1/20 000 以上<sup>[3]</sup>。患者出生时外观和表型很正常, 直到 2 岁或更晚才可能发现鸭步和发育迟缓, 身材比例类似于软骨发育不全 (achondroplasia, ACH), 但它与软骨发育不全又有着明显不同, PSACH 不会出现异常增大的头围及面部特征。患者韧带松弛出现四肢畸形, 包括膝内翻、膝外翻、膝盖弓形变形、短指, 肘部伸展不完全, 腕尺骨偏斜, 但没有软骨发育不全的“三叉手畸形”。PSACH 患者儿童期 X 线摄片显示长骨骨髓和干骺端毛糙且不规则, 椎体两端的环形骨髓发育延迟所致前缘舌状突起导致脊柱椎体扁平是其特征性改变, 患者成年后脊椎可恢复为正常形态, 故骨髓闭合前的 X 线摄片具有重要的诊断价值<sup>[4]</sup>。有文章指出 PSACH 患者的四肢和纵轴关节变性会导致过早的关节炎, 尤其是髋关节和膝关节<sup>[5]</sup>。患者视力、智力和听力均正常, 患儿成年平均身高在 82~130 cm, 儿童患者身高一般落后正常同性别同龄儿童身高 3 个标准差以上<sup>[6]</sup>。由于 *COMP* 基因具有等位异质性<sup>[7]</sup>, *COMP* 可引起遗传多发性骨髓发育不良 1 型 (multiple epiphyseal dysplasia 1, MED1), MED1 与 PSACH 表现极为相似, MED1 和 PSACH 突变基因同为 *COMP*, 两者均有短肢短身材、早发性骨关节



注: 病例 1 基因报告为 2016 年外送检验公司, 检测方法为高通量测序无一代测序图

图 3 患儿的测序峰图

炎、多发性骨骺发育不良,但 MED1 身材矮小程度较轻,骨关节炎较重。因此特别需要注意鉴别,鉴别诊断详见表 3,但轻型 PSACH 与 MED1 或重型 MED1 与 PSACH 之间,即便是通过基因检测,二者也难以鉴别。本文 7 例患儿智力正常,无特殊面容,出生时身高正常,2 岁左右生长速率明显减慢,伴有骨骼异常,行走呈鸭步状,钙磷代谢和 PTH 均正常,影像学提示椎体前缘不规则呈扁平状,椎间隙增宽,髌臼发育较浅,髌关节毛糙,股骨远端、胫腓骨近端干骺端增宽,局部呈喇叭口样改变,临床表型符合文献报道,同时均发现 *COMP* 基因突变,故可诊断。在某些 PSACH 和 MED 患者中,特别位于球状羧基末端结构域(C-terminal domain,CTD)突变的患者,轻度肌病是一个被忽视的临床并发症,临床表现为站立困难和容易疲倦,而在生化方面表现为血浆肌酸激酶水平轻度升高<sup>[8]</sup>。本文中 7 例患者有 6 例患者完善 CK 检查,仅有 1 例轻度升高,且无明显肌病表现,该点与既往文献报道不符合,可能与其突变位于 T3 结构域有关。

*COMP* 基因定位于染色体 19p13.11,长度约 26 kb,共含 19 个外显子,编码 757 个氨基酸<sup>[9]</sup>。*COMP* 是一种存在于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的五聚体糖蛋白,主要在骨生长板和关节

软骨细胞周围的细胞外基质中分泌<sup>[10]</sup>,该基因编码的软骨低聚物基质蛋白也被称为血小板凝血酶敏感蛋白 5(thrombospondin 5,TSP-5)<sup>[11]</sup>,分子量为 524 kD,主要分布于软骨、血管平滑肌、韧带的细胞外基质中<sup>[12]</sup>,其分子结构包括介导五聚化的氨基末端卷曲螺旋结构域(C-terminal domain,NTD),4 个 II 型表皮生长因子样结构域(EGF-like domain, T2),8 个 III 型钙调蛋白样结构域(calmodulin-like domain, T3)或称类钙蛋白 T3 重复区(calmodulin-like repeats,CLRs),球状羧基末端结构域(C-terminal domain,CTD)。CLRs 区域会影响蛋白质结合钙离子和折叠正常构象的能力<sup>[4]</sup>。*COMP* 作为一种特殊的软骨细胞外基质蛋白,有促进胶原蛋白装配和纤维形成的作用<sup>[13]</sup>。在伴侣蛋白的帮助下,突变的 *COMP* 和其他细胞外基质蛋白被保留在软骨细胞的粗面内质网中不被降解<sup>[14]</sup>,大量突变蛋白沉积在胞内粗面内质网,内质网产生应激反应,从而导致软骨细胞功能下降,最终导致软骨细胞的死亡<sup>[15]</sup>。与 PSACH 相关的基因,约 90% 聚集在 CLR 区的 8~14 号外显子,其余的 5% 聚集在 16 和 18 号外显子,它们编码羧基末端结构域,这就强调了 CLRs 区域对于 *COMP* 蛋白结构的重要性<sup>[7,16-17]</sup>。1 篇针对中国假性软骨发育不全患者的基因分析提示 90.7% 突变发生在 T3

表 3 PSACH 和 AHC, MED1 鉴别诊断

诊断依据	PSACH	AHC	MED1
遗传方式	常染色体显性	常染色体显性	常染色体显性
突变基因	<i>COMP</i>	<i>FGFR3</i>	<i>COMP</i>
生长发育	2 岁时发病,矮小、严重短肢侏儒,成年身高 82~130 cm	出生时即可发现短肢侏儒,成年平均身高 124~131 cm	儿童期发病,矮小、轻-中度短肢侏儒,成年身高 140~170 cm
特殊面容	无	有,头围大,低鼻梁	无
关节松弛	有	有	有
脊柱	腰椎前凸、驼背、脊柱侧凸、椎体前缘扁平、环枢椎脱位	婴儿期腰椎后凸,儿童、成年期腰椎前凸过度,先天性椎管狭窄	卵圆形椎体、轻度不规则的终板椎体
骨盆	髌臼不规则,圆形髌骨	发育异常的髌骨,髌髁沟狭窄,髌臼根部平坦	股骨头缺血坏死、髌部活动受限、股骨颈短而狭窄、髌关节炎(早发)
四肢	短指、小而不规则的腕骨、手腕尺偏、短管状骨、不规则辐射状干骺端、肘部和臀部伸展受限、韧带松弛、X 型腿、膝关节反屈	短肢,“三叉手”畸形	小手掌、小指骨、小而不规则骨骺、X 型腿
其他	2 岁时发病,婴儿期外观正常,鸭步,大多数在 35 岁时行髌关节置换术,特征性的脊柱变化在青春期消失,可能出现性腺镶嵌现象	可见复发性中耳炎、上气道阻塞,椎管狭窄、O 型腿、颈髓受压等并发症	遗传异质性,与 PASCH 等位基因,常需要髌关节置换术,鸭步,疼痛僵硬的关节等症状常在儿童期发生

重复序列中(CLRs),8.1%发生在 CTD 中,1.2%发生在 T2,NTD 结构域中还未发现突变,以错义突变为,突变分布在 7~14 号以及 16、18 号外显子,13、14 号外显子占绝大多数<sup>[18]</sup>。国外研究 PSACH 和 MED1 中 COMP 基因错义突变的外显子分布,患者总数为 86 人( $n=35$  PSACH; $n=51$  MED1),MED1 错义突变主要集中在 10 和 11 号外显子(11 号外显子频率最高),而 13 和 14 号外显子的错义突变主要导致 PSACH(13 号外显子频率最高)<sup>[19]</sup>。更进一步的研究提示包含 T3<sub>4</sub> 重复序列和 T3<sub>5</sub> 重复序列中的残基中错义突变更有可能导致 MED,而第 T3<sub>6-8</sub> 重复序列的突变通常与 PSACH 相关<sup>[20]</sup>,位于 T3<sub>7</sub> 重复序列的 p.(Asp473del)突变是最常见的 COMP 突变,其缺失 2 个或 3 个 GAC(天冬氨酸)密码子易导致严重的 PSACH,而单个 GAC 密码子的重复导致 MED,2 个 GAC 密码子的重复导致 PSACH<sup>[20]</sup>。本研究的 7 例患者均处在 8~14 号外显子,其中 13 号外显子有 5 例且均处于 T3<sub>6-7</sub>,与既往报道相一致,故如临床表型分型不明确时,也可通过突变位点的所处的外显子和结构域的位置作为 PSACH 和 MED1 的鉴别要点。

由于基因检测价格较高,检测血浆 COMP 水平也是很好的诊断线索,国内也有数据表明,血浆 COMP 降低和血浆 II 型胶原纤维(CTX-II)升高可作为 PSACH 患者的一对诊断标志物,但可能不适用于症状前携带者<sup>[21]</sup>。国外有文章表明,PSACH 和 MED 患者的血浆 COMP 水平下降,尤其是携带 COMP 基因突变的 MED 患者的血浆 COMP 水平下降更为明显,提示循环 COMP 水平反映了 COMP 基因异常,为诊断 PSACH,特别是 MED 提供了一种更容易、更快速和经济有效的方法<sup>[22]</sup>。

PSACH 尚无有效的治疗方法,只能对症处理,骨关节炎患者疼痛时可予止痛药,髋关节下肢畸形等,必要时可予手术治疗,脊柱侧弯一般不需要手术治疗,但如弯曲较多较大则应手术,特别注意 PSACH 患者应用生长激素是无效的<sup>[23]</sup>,病例 1 曾在外院使用 1 年,身高生长不佳,故不应盲目应用。一项在 MT-COMP 小鼠模型中进行临床前研究发现,

抗氧化剂或非甾体消炎药(如阿司匹林或白藜芦醇)中断突变体 COMP 滞留导致的软骨细胞凋亡的病理过程,从而恢复部分软骨细胞增殖,促进股骨长度的增加<sup>[24]</sup>。2019 年开始进行一项白藜芦醇治疗成人(年龄段为 18~70 岁)假性软骨发育不全的(ClinicalTrials.gov 标识符:NCT03866200) II 期随机对照临床试验。也有动物试验表明,反义寡核苷酸技术能减少患者关节软骨和生长板处的 COMP mRNA,减少 COMP 在粗面内质网堆积,减轻内质网的应激状态,这项技术有望成为治疗 PSACH 的新方法<sup>[25]</sup>。

本研究通过对 7 例 PSACH 患儿进行临床分析及文献复习,明确了 2 例新突变,扩展了 COMP 基因突变谱。PASCH 为常染色体显性遗传,遗传概率高,胎儿期及婴儿时期无特殊外观,为达优生优育,应注意产前突变基因筛查。X 线片简便易行,性价比高,可作为诊断 PASCH 的重要方法,尤其是出生后 2 岁左右出现鸭步或四肢粗短、矮小等临床表型,应常规行四肢和脊柱 X 线检查,如发现脊柱扁平的特征性变化,长骨骨骺和干骺端毛糙且不规则等变化,应进行 COMP 基因检测。另外,在无法检测基因时,检测血浆 COMP 水平也是很好的诊断方法,因 PSACH 和 MED1 均为 COMP 基因突变,故当通过临床表型难以鉴别时,可通过 COMP 突变所处的外显子区域和结构域进行鉴别,本研究的 7 例患者均处在 8~14 号外显子,其中 13 号外显子有 5 例且均处于 T3<sub>6-7</sub>,与文献报道一致。考虑病例数不足,故还需继续收集 PASCH 和 MED1 病例数,进一步完善基因型和表型的联系。目前 PSACH 尚无有效治疗方法,滥用生长激素不但无效还会加重家庭负担,开展产前基因诊断具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] 李 辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体质量的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.  
Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(7):487-492.

- [2] Maroteaux P, Lamy M. Pseudo-achondroplastic forms of spondylo-epiphyseal dysplasias[J]. *Presse Med*, 1959, 67(10):383-386.
- [3] Tufan AC, Satiroglu-Tufan NL, Jackson GC, et al. Serum or plasma cartilage oligomeric matrix protein concentration as a diagnostic marker in pseudoachondroplasia; differential diagnosis of a family[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(10):1023-1028.
- [4] Unger S, Hecht JT. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia; new etiologic developments[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106(4):244-250.
- [5] Weiner DS, Guirguis J, Makowski M, et al. Orthopaedic manifestations of pseudoachondroplasia[J]. *J Child Orthop*, 2019, 13(4):409-416.
- [6] McKeand J, Rotta J, Hecht JT. Natural history study of pseudoachondroplasia[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 63(2):406-410.
- [7] Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia; mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations[J]. *Hum Mutat*, 2002, 19(5):465-478.
- [8] Unger S, Bonafé L, Superti-Furga A. Multiple epiphyseal dysplasia; clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(1):19-32.
- [9] Kleerekoper Q, Hecht JT, Putkey JA. Disease-causing mutations in cartilage oligomeric matrix protein cause an unstructured Ca<sup>2+</sup> binding domain[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(12):10581-10589.
- [10] Hecht JT, Makitie O, Hayes E, et al. Chondrocyte cell death and intracellular distribution of COMP and type IX collagen in the pseudoachondroplasia growth plate[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(4):759-767.
- [11] Kvist AJ, Johnson AE, Mørgelin M, et al. Chondroitin sulfate perlecan enhances collagen fibril formation; implications for perlecan chondrodysplasias[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44):33127-33139.
- [12] Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, et al. Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(9):6132-6136.
- [13] Halász K, Kassner A, Mørgelin M, et al. COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43):31166-31173.
- [14] Hecht JT, Hayes E, Snuggs M, et al. Calreticulin, PDI, Grp94 and BiP chaperone proteins are associated with retained COMP in pseudoachondroplasia chondrocytes[J]. *Matrix Biol*, 2001, 20(4):251-262.
- [15] Duke J, Montufar-Solis D, Underwood S, et al. Apoptosis staining in cultured pseudoachondroplasia chondrocytes[J]. *Apoptosis*, 2003, 8(2):191-197.
- [16] Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The human gene mutation database; 2008 update[J]. *Genome Med*, 2009, 1(1):13.
- [17] Wang CH, Lin WD, Tsai A, et al. Novel human pathological mutations. Gene symbol; COMP. Disease; pseudoachondroplasia[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(3):350.
- [18] 梁寒婷, 苗卉, 潘慧, 等. 假性软骨发育不全的临床特点和 COMP 基因突变分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(12):1006-1013.
- Liang HT, Miao H, Pan H, et al. Clinical characteristics of pseudoachondroplasia and analysis of COMP gene mutation[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2019, 35(12):1006-1013.
- [19] Jackson GC, Mittaz-Crettol L, Taylor JA, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia; a 7-year comprehensive analysis of the known disease genes identify novel and recurrent mutations and provides an accurate assessment of their relative contribution[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(1):144-157.
- [20] Briggs MD, Brock J, Ramsden SC, et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(11):1278-1282.
- [21] Gu CJ, Yang Z, Tan H, et al. Decreased plasma COMP and increased plasma CTX-II levels in a Chinese pseudoachondroplasia family with novel COMP mutation[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:5809787.
- [22] Mabuchi A, Momohara S, Ohashi H, et al. Circulating COMP is decreased in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia patients carrying COMP mutations[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 129A(1):35-38.
- [23] Kanazawa H, Tanaka H, Inoue M, et al. Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia[J]. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(5):307-310.
- [24] Suleman F, Gualeni B, Gregson HJ, et al. A novel form of chondrocyte stress is triggered by a COMP mutation causing pseudoachondroplasia[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(1):218-231.
- [25] Posey KL, Hecht JT. Novel therapeutic interventions for pseudoachondroplasia[J]. *Bone*, 2017, 102:60-68.

(责任编辑:唐秋姗)