

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.015

论著·临床研究

儿童身材矮小的病因分析及遗传学诊断

陈伟伟^{1,4} 刘焕欣¹ 刘晶³ 杨琳琳² 刘敏² 马慧娟^{1,2,3}

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省代谢病重点实验室, 河北 石家庄 050051;
3. 河北省人民医院内分泌科, 河北 石家庄 050051; 4. 苏州大学附属无锡九院, 江苏 无锡 214000)

[摘要] **目的** 探讨身材矮小患儿的病因分布及遗传学诊断。**方法** 回顾性分析 86 例身材矮小患儿的病因分布及临床特征。**结果** 86 例身材矮小患儿中, 病因有 6 种, 以特发性矮小症 (ISS, 41%) 和生长激素缺乏症 (GHD, 29%) 最常见, 遗传性疾病 (14%) 次之。将遗传性疾病组与 ISS 组、GHD 组比较显示, 各组患儿就诊年龄、身高、出生身长、出生体重、父母身高及胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但遗传性疾病组身高距同年龄同性别个体身高第 3 百分位数的差值 ($\Delta P3$) 和身高标准差评分 (HtSDS) 显著低于 ISS 组 ($P<0.05$), 但与 GHD 组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对遗传性疾病组患儿的临床表现进行分析, 显示不同遗传性疾病表型谱存在异质性及表型重叠性。**结论** ISS、GHD 和遗传性疾病是儿童身材矮小的主要病因。对存在严重身材矮小的患儿, 在除外 GHD 外, 有必要进一步行遗传学检查明确诊断。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 381-386]

[关键词] 身材矮小; 遗传性疾病; 病因; 儿童

Etiology and genetic diagnosis of short stature in children

CHEN Wei-Wei, LIU Huan-Xin, LIU Jing, YANG Lin-Lin, LIU Min, MA Hui-Juan. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China (Chen W-W, Email: 18800570957@163.com)

Abstract: Objective To study the etiology and genetic diagnosis of children with short stature. **Methods** A retrospective analysis was performed to study the etiological distribution and clinical features of 86 children with short stature. **Results** A total of 6 causes were observed in these children, among which idiopathic short stature (ISS, 41%) and growth hormone deficiency (GHD, 29%) were the most common causes, followed by genetic diseases (14%). There were no significant differences in age at the time of diagnosis, body height, body length and weight at birth, body height of parents and insulin-like growth factor-1 levels between the genetic disease group and the ISS/GHD groups ($P>0.05$). Compared with the ISS group, the genetic disease group had significantly lower deviation from the 3rd percentile for the height of children of the same age and sex ($\Delta P3$) and height standard deviation score ($P<0.05$), while there were no significant differences between the genetic disease and GHD groups ($P>0.05$). The analysis of the clinical manifestations for the genetic disease group showed heterogeneity and phenotypic overlap in children with different genetic diseases. **Conclusions** ISS, GHD and genetic diseases are major causes of short stature in children. For children with severe short stature, genetic testing should be performed to make a definitive diagnosis after GHD has been excluded.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 381-386]

Key words: Short stature; Genetic disease; Etiology; Child

矮小症是指在相似生活环境下, 个体身高低于同种族、同性别、同年龄正常人群平均身高 2 个标准差 (SD), 或低于第 3 百分位数^[1]。程若倩等^[2]对上海市城郊两区 6~18 岁儿童青少年整群

抽样调查显示, 矮小症患病率为 3.77%。引起儿童身材矮小的病因众多, 包括生理性的 (如体质性青春期发育延迟、家族性矮小), 以及病理性的 (如生长激素缺乏、甲状腺功能减退、宫内发

[收稿日期] 2018-10-09; **[接受日期]** 2019-02-15

[作者简介] 陈伟伟, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 马慧娟, 女, 主任医师。Email: huijuanma76@163.com。

育迟缓、代谢性疾病、遗传性疾病、骨骼畸形及各种全身性慢性疾病等)。由于矮小症具有病种多、临床表现复杂、疾病之间存在表型重叠性、遗传异质性高等特点,因此通过常规的检查手段仅可除外部分内分泌及慢性系统性疾病所致的身材矮小,而对于遗传性疾病所致的矮小如果不做染色体核型分析或基因检测容易漏诊和误诊。因此,染色体核型分析及基因检测有助于明确其病因、制定个体化的治疗方案,以正确评估治疗获益和风险,但其价格昂贵,如何选择合适的患者进行遗传学检测存在挑战。

本研究回顾性分析2016年1月至2017年9月在河北省人民医院住院的身材矮小患儿的病因分布,并比较遗传性疾病所致身材矮小与其他常见病因所致身材矮小患儿之间临床特征的差异,找到提示可能存在遗传性疾病的指标,探讨染色体核型分析及基因检测在遗传性疾病中的诊断优势,从而为患儿制定个体化的治疗方案及遗传咨询提供参考,促进优生优育。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年9月在河北省人民医院内分泌科住院的86名身材矮小患儿,以2005年首都儿科研究所制定的0~18岁儿童青少年身高、体重百分位数值表为参照^[3],其身高均低于同年龄同性别的平均身高第3百分位数(-1.88 SD),并排除了严重营养不良及数据缺失的患儿。对所有患儿所实施的检查均取得家长知情同意。

1.2 病史采集

(1) 母亲妊娠史:包括胎次、产次,有无流产史、合并症及孕期服药史。

(2) 个人史:包括患儿的娩出方式、有无窒息史、是否早产及过期产、出生体重和身长、喂养方式、生活饮食习惯、学习情况、生长发育状况及有无头痛、视力障碍等。

(3) 家族史:父母身高及青春期发育情况,有无矮小症家族史及遗传代谢病史。

(4) 既往史:有无慢性病史,有无肝炎、结核等传染病史,是否曾使用激素等影响骨代谢

的药物。

1.3 体格测量

患儿的身高、体重均由专业医务人员测量,并使用同一测量工具。被测量者测量身高时脱鞋,保持立正姿势,站立于身高尺的木板台上,两眼平视正前方,两臂自然下垂,手指并拢,脚跟脚尖靠拢,头部保持正直位置。测量体重时要求去掉外套及沉重物品,脱鞋测量。计算患儿身高距同年龄同性别个体身高第3百分位数的差值($\Delta P3$)和身高标准差评分(HtSDS)。HtSDS=(患儿身高-同年龄同性别的正常平均身高)/同年龄同性别的正常身高标准差。并检查患儿营养状况以及性器官发育情况等。

1.4 实验室检查

所有患儿均行血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、空腹血糖、空腹胰岛素测定以及骨龄、垂体磁共振检查。使用G-P图谱法评估患儿骨龄情况。

对骨龄落后的患儿,行两项生长激素激发试验:(1) 胰岛素低血糖激发试验:首先测空腹指尖血糖,并抽血检测基础生长激素水平,然后静脉注射0.1 IU/kg的普通胰岛素,分别于注射胰岛素后30、60、90、120 min抽血检测生长激素水平,同时每隔5~10 min检测血糖,当血糖下降幅度>空腹50%或绝对值 ≤ 2.6 mmol/L时说明激发成功。

(2) 左旋多巴激发试验:空腹抽血检测基础生长激素后,给予口服左旋多巴片10 mg/kg,最大用量500 mg(或体重 ≤ 30 kg者给予250 mg,>30 kg者给予500 mg),口服药物后30、60、90、120 min抽血检查生长激素水平。对存在骨骼畸形或身材比例不协调的患儿,行脊柱正位X线检查;对有特殊面容和畸形的患儿及身材矮小较严重的患儿行基因检测除外遗传性疾病;对所有女性患儿行染色体核型分析及子宫卵巢超声检查;对青春期不伴有第二性征发育的患儿行促性腺激素释放激素激发试验。

1.5 诊断标准

(1) 特发性身材矮小症(idiopathic short stature syndrome, ISS):排除其他导致矮小的原因后,应符合以下几点:出生时身长位于同胎龄婴

儿身长的正常范围内 ($>-2SD$)、身体比例正常、摄食正常、无内分泌缺陷、无慢性器质性疾病、无心理问题或严重情感障碍, 并且整个生长过程中生长速度正常或缓慢^[4]。

(2) 生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD): GHD 患儿出生时身高、体重往往正常, 多在 2~3 岁后和同龄儿童的差别显著, 但生长并不完全停止, 只是生长速度极为缓慢, 一般不超过 4~5 cm/年; 体型一般匀称; 患儿至青春期, 可有性器官不发育, 第二性征缺如。两种生长激素激发试验均提示生长激素缺乏 ($<5\text{ ng/mL}$) 或部分缺乏 ($5\sim 10\text{ ng/mL}$), 骨龄落后^[5]。

(3) 遗传性疾病: 是指由于染色体畸变或基因突变而导致的身材矮小, 是完全或部分由遗传因素决定的疾病, 常为先天的, 也可后天发病^[6]。染色体核型分析显示染色体结构或数目异常或基因检测显示存在基因异常可确诊。

(4) 小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA): 又称宫内生长发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR), 指患儿出生体重低于同胎龄、同性别正常新生儿平均体重的第 10 百分位数或同胎龄、同性别正常新生儿平均体重 2 SD, 且就诊时身高仍低于同种族、同性别、同年龄正常个体平均身高 2 SD, 或低于第 3 百分位数 ($-1.88SD$)^[7]。

(5) 体质性青春发育延迟 (constitutional delay of growth and puberty, CDGP): 往往有青春期发育延迟的家族史; 出生时身高与体重一般正常; 生长发育落后于同龄青少年 2~3 年, 但身高与骨龄相吻合, 上下部量比例正常; 骨龄、促性腺激素和性激素水平与年龄不相称, 低于相应年龄的正常值; 生长激素缺乏或部分缺乏; 患儿最终可自发完成青春期生长发育, 属于正常生长发育中的一种变异表现^[5]。

(6) 肾小管酸中毒 (renal tubular acidosis, RTA): 是一组由于肾脏泌氢或重吸收碳酸氢盐的能力下降而引起的阴离子间隙正常的代谢性酸中毒, 临床表现为高氯性代谢性酸中毒、低血钾或高血钾、生长明显落后等^[8]。

1.6 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistic 21 统计软件进行数据

处理与分析。计数资料采用频数或率 (%) 表示; 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。符合正态分布且方差齐性的计量资料多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因分类

86 例身材矮小患儿中, 男 49 例 (57%), 女 37 例 (43%), 年龄 3.2~17.4 岁, 平均年龄为 10.9 岁。导致身材矮小的病因有 6 种, 其占比从高到低依次为 ISS (41%)、GHD (29%)、遗传性疾病 (14%)、SGA (9%)、CDGP (6%) 及 RTA (1%), 见表 1。ISS 和 GHD 病例均为男性占比高于女性。遗传性疾病 12 例, 包括染色体异常 6 例, 基因异常 6 例, 男女比例 1:5。SGA 有 8 例, 男性多于女性。CDGP 5 例, 均为男性。此外, 还发现了 1 例 RTA 患儿。

表 1 86 例身材矮小患儿的病因分布 [例 (%)]

病因	性别		合计
	男	女	
ISS	21(60)	14(40)	35(41)
GHD	16(64)	9(36)	25(29)
遗传性疾病 [#]	1(8)	11(92)	12(14)
SGA	6(75)	2(25)	8(9)
CDGP	5(100)	0(0)	5(6)
RTA	0(0)	1(100)	1(1)
合计	49(57)	37(43)	86(100)

注: [ISS] 特发性矮小症; [GHD] 生长激素缺乏症; [SGA] 小于胎龄儿; [CDGP] 体质性青春期发育延迟; [RTA] 肾小管酸中毒。[#] 遗传性疾病包括染色体异常 6 例 (特纳综合征 4 例、性腺发育异常 1 例、18-三体综合征 1 例) 和基因异常 6 例 (Noonan 综合征 2 例、Prader-Willi 综合征 1 例、假性甲状旁腺功能减退症 1 例、软骨发育不全 1 例、蛋白聚糖型脊柱骨骺干骺端发育不良 1 例)。

2.2 遗传性疾病组与 ISS 组及 GHD 组临床特征比较

遗传性疾病组、ISS 组及 GHD 组 3 组患儿就诊年龄、身高、出生身高与体重、父母身高及 IGF-1 的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 而遗传性疾病组患儿就诊时 $\Delta P3$ 和 HtSDS 显著低于

ISS组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与GHD组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。遗传性疾病

组患儿生长激素峰值低于ISS组, 但高于GHD组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 遗传性疾病组与ISS及GHD组临床特征的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	ISS组 (n=35)	GHD组 (n=25)	遗传性疾病组 (n=12)	F值	P值
就诊年龄(岁)	10.5 ± 2.9	11.3 ± 3.5	11.5 ± 2.9	0.69	0.51
就诊身高(cm)	128 ± 15	128 ± 15	126 ± 17	0.08	0.93
ΔP3(cm)	-4 ± 4	-7 ± 10	-10 ± 5 ^a	3.48	0.04
HtSDS	-2.6 ± 0.8	-3.1 ± 1.8	-3.7 ± 1.0 ^a	3.32	0.04
出生身长(cm)	45 ± 4	45 ± 5	44 ± 4	0.80	0.45
出生体重(kg)	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.5	0.06	0.95
父亲身高(cm)	169 ± 5	170 ± 5	169 ± 14	0.15	0.86
母亲身高(cm)	157 ± 6	156 ± 5	158 ± 9	0.70	0.50
生长激素峰值(ng/mL)	22.3 ± 10.1	6.4 ± 2.4	10.1 ± 4.6 ^{ab}	35.85	<0.001
IGF-1(ng/mL)	115 ± 57	98 ± 55	102 ± 43	0.78	0.46

注: [ΔP3] 身高距同年龄同性别个体身高第3百分位数的差值; [HtSDS] 身高标准差评分; [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1。a 示与ISS组比较, $P < 0.05$; b 示与GHD组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 遗传性疾病组患儿的临床特征与诊断

38例患儿行染色体核型分析, 发现6例异常(表3), 检出率为16%, 包括4例特纳综合征(TS), 1例性腺发育异常(DSD), 1例18-三体综合征。4例TS患儿除均具有身材矮小外, 其余临床特征均不一致, 染色体核型也均不相同。确诊为DSD的是一位女性身材矮小患儿, 染色体核型分析显示45,X(7)/46,XY(43), 进一步行腹腔探查发现存在发育不良的性腺组织。染色体核型证实确诊为18-三体综合征的也是一位女性患儿, 7岁, 以身材矮小、面部多痣、肘外翻为主要表现。

对32例身材矮小患儿进行基因检测, 发现6例存在基因异常(表3), 检出率是19%。包括2例Noonan综合征(NS), 以及Prader-Willi综合

征(PWS)、假性甲状旁腺功能减退症(PHP)、软骨发育不全(ACH)、蛋白聚糖型脊柱骨骺干骺端发育不良(SEMD)各1例。2例NS患儿中, 男女各1例, 男性患儿临床特征典型, 女性患儿临床表型酷似TS, 而基因检测证实是由PTPN11突变所致。PWS患儿表现为身材矮小、暴饮暴食、体型肥胖、血糖升高及第二性征不发育等, 经甲基化特异性多重连接依赖探针扩增技术(methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA)检测发现患儿染色体15q11.2-q13区域存在异常甲基化(100%)。PHP、ACH及SEMD患儿除身材矮小外, 均存在不同程度的骨骼畸形, 但基因检测证实为不同的基因异常。

表3 遗传性疾病组患儿的临床特征及遗传学评估

遗传性疾病	临床特征	染色体核型分析	基因检测
TS			
病例1	身材矮小、体型肥胖、发育幼稚、后发际低、颈蹼、肘外翻	45,X	-
病例2	身材矮小、体型肥胖、智力低下、房间隔缺损	45,X,inv(6)(p22q15)	-
病例3	身材矮小	45,X/46,X,?del(X)(q10)	-
病例4	身材矮小、甲亢	45,X/46,X,i(X)(q10)	-
DSD	身材矮小、脾气暴躁、性腺发育不良	45,X(7)/46,XY(43)	-
18-三体综合征	身材矮小、面部多痣、肘外翻	47,XX,+18	-
NS			
病例1	身材矮小、三角形脸、高鼻梁、低位耳	46,XY	PTPN11;NM-002834.3;c.992A>G;p.Asn308Asp:EX8:Het: 错义突变
病例2	身材矮小、周身皮肤干燥、后发际低、房间隔缺损、始基子宫	46,XX	PTPN11;NM-002834.3;c.182A>G;p.Asp61Gly:EX3:Het: 错义突变
PWS	身材矮小、暴饮暴食、体型肥胖、血糖升高及第二性征不发育	-	MS-MLPA 检测到受检者染色体15q11.2-q13区域存在异常甲基化(100%)
ACH	身材矮小、前额宽大、鼻梁低、四肢短小且不成比例、三叉手畸形、腰椎前凸等	-	FGFR3 基因 c.1138G>A (p.G380R) 杂合突变
PHP	身材矮小、圆脸、第4、5掌(趾)骨短、异位钙化、智力低下等	46,XX	GNAS 基因外显子3、4、6、11和13区域不连续性杂合缺失。
SEMD	身材矮小、头大、短颈、短指(趾)	46,XX	ACAN 基因 c.512C>T (p.A171V) 纯合突变

注: [TS]特纳综合征; [DSD]性腺发育异常; [NS]Noonan 综合征; [PWS]Prader-Willi 综合征; [PHP]假性甲状旁腺功能减退症; [ACH]软骨发育不全; [SEMD]蛋白聚糖型脊柱骶干骶端发育不良。“-”示未进行该项检测。

3 讨论

引起身材矮小的病因复杂,最常见的病因包括ISS、GHD、甲状腺功能减退症、TS等。本研究显示以ISS与GHD引起的身材矮小最为多见,分别占41%和29%。这与李坚旭等^[9]报道的深圳市265例矮小症的病因分析相一致(ISS占42.6%,GHD占21.5%)。班博等^[10]报道的山东济宁地区270例矮小症患者中,GHD最常见,占55.56%,其次为ISS,占30.00%;李晓静等^[11]报道的上海1496例矮小症病因分析中显示GHD 659例(44.05%),ISS 504例(33.69%)。可见,不同地区引起身材矮小的病因均以ISS及GHD最常见,但尚缺乏大规模的数据调查。

身高是人类具有高度遗传性的特征之一。有研究显示,至少有180个基因位点变异影响身高^[12]。本研究中遗传性疾病是导致身材矮小的第三大原因,这与既往国内其他研究结果存在差异^[9-11]。一方面是由于导致身材矮小的各种遗传性疾病具有表型相似性及异质性,患者可有相应遗传性疾病的典型表现,也可除身材矮小外无其他特殊表现,

因此仅凭传统的临床检查难以鉴别。另一方面是由于基因检测价格昂贵,目前在国内尚未广泛应用,因此对于一些遗传性疾病容易漏诊或误诊为ISS。本研究的优势在于通过染色体核型分析及基因检测确诊了一些导致身材矮小的罕见遗传性疾病。

本研究显示,遗传性疾病组患儿的就诊年龄、身高、出生身长和体重、父母身高及IGF-1与ISS组和GHD组相比,均未见显著差异,而遗传性疾病组患儿ΔP3和HtSDS显著低于ISS组,而与GHD组相比差异无统计学意义,这与我们的临床观察一致。因此,对存在严重身材矮小的患儿,在除外GHD后,有必要进一步行遗传学检查以明确诊断。由于目前遗传性疾病组病例数相对较少,因此本研究仅发现了可能提示遗传性疾病的两个指标,即ΔP3和HtSDS,但其达到什么程度可提示患儿需行遗传学筛查,有待扩大样本量进一步研究。

本研究染色体异常患儿表型均为女性,其中仅1例具有TS的典型表现,其他患儿仅靠外貌无法推断其病因。对于18-三体综合征,文献报道,

仅50%的患儿存活期超过1周,5%~10%的患儿超过1年,年龄超过10岁者极其罕见^[13],而本研究中应用染色体核型分析发现了一例13岁的18-三体综合征患儿,并且临床表现无特异性,可见仅靠特殊外貌容易导致漏诊、误诊。此外,如果不行染色体核型分析,对身材矮小患儿盲目使用生长激素治疗,也存在一定风险。研究表明DSD患者发生生殖细胞肿瘤的风险增加,可高达30%~47%^[14-15]。此类患儿在应用生长激素治疗前须行性腺B超及性腺活组织检查,必要时行性腺切除术。此外,本研究中基因异常患儿骨骼畸形多见,但临床特征也缺乏特异性。虽然对于此类疾病尚无有效的治疗方法,但进行基因检测确诊可促进优生优育,防范风险。

本研究尚存在不足之处。首先,由于SGA、CDGP及RTA引起的身材矮小患儿病例数较少,病因相对明确,因此本研究仅比较了遗传性疾病组与ISS和GHD组的差异。今后我们将继续收集病例,扩大样本量,弥补不足之处。

综上,引起身材矮小的病因复杂,除ISS及GHD外,遗传性疾病所致的身材矮小不容忽视,如果不做染色体核型分析或基因检测容易漏诊和误诊。并且,遗传性疾病所致身材矮小的治疗也不同于其他原因导致的身材矮小。在临床实践中,对存在严重身材矮小、骨骼畸形及特殊外貌的患儿,应常规行遗传学检查明确诊断,以便为患儿制定个体化的治疗方案,为家庭遗传学咨询提供参考,促进优生优育。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊

治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
[2] 程若倩, 沈水仙, 屠月珍, 等. 上海市城郊两区整群抽样6~18岁儿童青少年身高分布特点及矮小症患病率调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(1): 5-11.
[3] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.
[4] Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature[J]. Horm Res, 1996, 45 (Suppl 2): 64-66.
[5] Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents[J]. J Pediatr, 2014, 164(5): S1-S14.
[6] 王艳荣, 金润铭. 儿童常见遗传病的诊断与治疗现状—儿科疾病(13)[J]. 新医学, 2008, 39(3): 198-200.
[7] Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(1): 50-62.
[8] Sharma S, Gupta A, Saxena S. Comprehensive clinical approach to renal tubular acidosis[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(4): 556-561.
[9] 李坚旭, 卢秋婷, 邱明慧, 等. 265例儿童矮小症的病因分析[J]. 实用临床医学, 2017, 18(1): 64-65.
[10] 班博, 潘慧, 邵倩, 等. 山东济宁地区270例矮小症病因及诊断线索分析[J]. 中华诊断学电子杂志, 2014, 2(2): 100-104.
[11] 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.
[12] Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height[J]. Nature, 2010, 467(7317): 832-838.
[13] Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 81.
[14] Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA, et al. Gonadoblastoma and Turner syndrome[J]. J Urol, 2006, 175(5): 1858-1860.
[15] Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45, X karyotype and Y chromosome sequences[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2004, 150(1): 70-72.

(本文编辑: 邓芳明)