

中国儿童先天性甲状腺功能减退症的 基因学研究进展

陈晓宇 综述 秦晓松 审校

(中国医科大学附属盛京医院检验科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 先天性甲状腺功能减退症(先天性甲减)是新生儿最常见的一种内分泌障碍性疾病,是由于甲状腺激素的合成不足而不能满足机体的需求。其发病机制主要分为两种,即甲状腺发育不全和甲状腺内分泌障碍,均可引起甲状腺激素合成过程中相关酶的缺陷而导致甲状腺激素合成不足。近年许多研究者在先天性甲减的基因学方面开展了广泛研究,本文就已发现的与中国人先天性甲减相关的基因学研究进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 243-250]

[关键词] 先天性甲状腺功能减退症; 基因型; 表现型; 儿童

Advances in genetic research of congenital hypothyroidism in China

CHEN Xiao-Yu, QIN Xiao-Song. Clinical Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: 957509010@qq.com)

Abstract: Congenital hypothyroidism (CH), which results from insufficient thyroid hormone biosynthesis, is one of the most common neonatal endocrine disorders. Thyroid dysgenesis and thyroid dyshormonogenesis are the two causes of CH and either one will lead to deficiencies of enzymes during thyroid hormone biosynthesis and insufficient thyroid hormone biosynthesis. Recently, researchers have performed extensive studies on genetics of CH. This paper reviews genes reported to be associated with CH in China.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 243-250]

Key words: Congenital hypothyroidism; Genotype; Phenotype; Child

先天性甲状腺功能减低症(简称先天性甲减)是儿童最常见的先天性内分泌紊乱,每3000~4000个新生儿就有一人发病^[1]。先天性甲减最主要的两种发病机制分别是甲状腺发育不全和甲状腺内分泌障碍。由甲状腺发育不全引起的约占85%~90%,表现为甲状腺发育不良、甲状腺机能缺失及甲状腺异位等,大部分为散发,约5%的病例是家族性的^[2]。由甲状腺内分泌障碍引起的先天性甲减约占10%~15%,主要是碘化物有机化缺陷导致甲状腺激素合成障碍。除此之外,中枢性先天性甲减及甲状腺或靶器官反应低下也可以导致先天性甲减的发生。

部分先天性甲减是家族性的,提示其发病可能与遗传因素有关。目前研究者已通过二代测序

等技术发现了多种与先天性甲减有关的候选基因。

1 与甲状腺发育不全相关的基因

1.1 促甲状腺激素受体基因

促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)是G蛋白偶联受体家族的一种糖蛋白受体,编码人类TSHR的基因位于14q31,由10个外显子组成并且编码一段含有764个氨基酸的蛋白质。TSHR基因的功能失活性突变可以导致促甲状腺激素抵抗从而造成先天性甲减,这是导致先天性甲减最常见的遗传因素。迄今为止已经发现了40余种TSHR基因的功能失活性突变,而在中国先天性甲减患儿中发现了20种

TSHR 基因突变 (表1)^[3-10]。我国 Fu 等^[3] 研究显示, 先天性甲减患儿 TSHR 基因突变的发生率达 1.6%, 其中 p.R450H 突变的发生率尤其高; 台湾

地区的研究^[4] 也证实大约 7% 的先天性甲减患儿出现 p.R450H 突变。

表1 中国地区先天性甲减患儿促甲状腺激素受体基因的突变情况

编号	位置	基因突变		突变类型	甲状腺表现型
		DNA	蛋白质		
1	exon10	c.1582C>T	p.R528C ^N	错义突变	发育不良
2	exon4/intron4junction	c.392+4del4N	未知	缺失	发育不良
3	未知	c.1838A>G	p.Y613C ^N	错义突变	甲状腺肿大
4	未知	c.326G>A	p.R109Q	错义突变	发育正常
5	未知	c.1576G>A	p.A526T ^N	错义突变	发育正常
6	未知	c.2087T>G	p.F696C ^N	错义突变	发育正常
7	未知	c.1349G>A	p.R450H	错义突变	发育不良或正常
8	未知	c.1631G>A	p.G544E ^N	错义突变	发育正常
9	未知	c.2051C>A	p.A684D ^N	错义突变	发育正常
10	未知	c.2272G>A	p.E758K	错义突变	发育正常
11	exon10	c.2066T>G	p.V689G ^N	错义突变	甲状腺功能减退或正常
12	exon10	未知	p.D727E	错义突变	发育不良或正常
13	未知	c.G394C	p.G132R ^N	错义突变	未知
14	未知	c.T491A	p.M164K ^N	错义突变	未知
15	未知	c.A2098G	p.C700E	错义突变	未知
16	未知	c.C1565A	p.A522V	错义突变	未知
17	未知	c.C1582A	p.R528S	错义突变	未知
18	exon1	c.154C>A	p.P52T	错义突变	发育正常
19	exon9	c.733G>A	p.G245S	错义突变	发育正常
20	未知	c.1574T>C	p.F525S	错义突变	未知

注: N 示新发现的突变。

1.2 配对盒基因 8

配对盒基因 8 (paired box gene, PAX8) 属于哺乳动物 PAX 蛋白家族的一种转录因子。编码人类 PAX8 的基因位于 2q12-q14, 由 10 个外显子组成。PAX8 基因突变会造成甲状腺发育不全^[11]。PAX8 基因突变的发生率很低, 并且不同种族和地区也不同, 法国由 PAX8 基因致病性突变造成先天性甲减的发病率是 8.4%^[12], 而捷克的先天性甲减患

儿中 PAX8 基因的突变率只有 0.5%^[13]。近年有研究^[4,6-7,14-16] 报道在中国先天性甲减患儿中找到多种 PAX8 基因突变 (表 2)。2015 年 Fu 等^[11] 研究发现, 384 例中国先天性甲减患儿中有 2.38% 是由 PAX8 基因突变导致的。但最新研究^[14] 显示中国先天性甲减患儿 PAX8 基因突变的发生率仅占 1.1%。因此, 需要加大样本量对 PAX8 基因的致病性加以证实。

表2 中国地区先天性甲减患儿 PAX8 基因突变情况

编号	位置	基因突变		突变类型	甲状腺表现型
		DNA	蛋白质		
1	未知	c.92G>A	p.R31H	错义突变	甲状腺机能缺失或发育不良
2	未知	c.C1064T	p.A355V ^N	无义突变	未知
3	未知	c.-26G>A ^N	未知	错义突变	未知
4	未知	c.91C>T	p.R31C	错义突变	发育正常
5	未知	c.68G>T ^N	p.G23V	错义突变	甲状腺功能减退
6	未知	c.1090C>T ^N	p.R364X	错义突变	发育正常
7	未知	c.658C>T ^N	p.R220X	错义突变	甲状腺功能减退
8	exon4	c.280G>A	p.D94N ^N	错义突变	发育正常
9	exon3	c.122C>T ^N	p.G41V	错义突变	发育正常
10	exon3	c.155G/C	p.Arg52Pro	错义突变	发育不良

注：N 示新发现的突变。

1.3 转录因子基因

甲状腺转录因子在甲状腺发育过程中起着重要的作用，其中甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor 1, TTF1/NK2 homeobox-1, NKX2.1) 是甲状腺前体细胞发育的必需因子，甲状腺转录因子-2 (thyroid transcription factor 2, TTF2/forkhead box E1, FOXE1) 可影响甲状腺滤泡细胞前体细胞的迁移^[17]。

NKX2.1 是一种包含同源结构域的转录因子，编码基因位于 14q13，由 3 个外显子组成。相关研究^[18]发现，在鼠的胚胎发育过程中 NKX2.1 表达于甲状腺组织内，并且 NKX2.1 在甲状腺滤泡细胞的表达量于甲状腺发育的整个阶段以及成年期都是恒定的。此外，在分化的甲状腺滤泡细胞中，NKX2.1 可以控制甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶表达^[19]。迄今为止，虽然研究人员已经在许多先天性甲减患者中发现了 NKX2.1 基因突变，但认为其多属于良性突变，不参与致病^[7,20]。

FOXE1 也是一种包含同源结构域的转录因子，编码基因位于 9q22，可以编码 42 kDa 的蛋白质。有报道发现，FOXE1 缺失可引起鼠的甲状腺机能缺失或甲状腺异位，而人类 FOXE1 基因突变与甲状腺异位之间的关系还没有被证实^[21]。

编码转录因子 NKX2.5 (the NK2 transcription factor related locus 5) 的基因位于 5q34，由两个外显子组成，编码一段含有 324 个氨基酸的蛋白质^[2]。NKX2.5 表达于甲状腺芽中，如胚胎中缺乏 NKX2.5 则甲状腺芽变小，表明 NKX2.5 对甲状腺的发育很重要^[22]。最新研究仅发现一种 NKX2.5 基因突变，即 p.N291I^[7]。

干细胞表达同源盒基因 (hematopoietically-expressed homeobox, HHEX) 是一种包含同源结构域的转录因子，在造血干细胞中首次发现。编码 HHEX 的基因位于人类 10 号染色体 q24，由 4 个外显子组成^[23]。研究^[5]显示，HHEX 在甲状腺功能中没有发挥作用，但是在甲状腺发育过程中可以维持 NKX2.1、PAX8 和 FOXE1 的表达。对 HHEX 基因突变的研究甚少，迄今在中国人先天性甲减的患者中只发现一种 HHEX 基因突变，即 IVS2+127G/T^[24]。

2 与甲状腺内分泌障碍相关的基因

2.1 甲状腺球蛋白基因

甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG) 是一种 660 kDa 的同型二聚体糖蛋白，在甲状腺组织中的表达量最大。TG 既可以作为甲状腺激素合成的基质也可以储存非活性甲状腺激素和碘化物。表达人类 TG 的基因位于 8q24，由 48 个外显子组成。甲状腺内分泌障碍发生的主要原因是碘化物有机化缺陷，而 TG 储存非活性碘化物，因此 TG 基因的突变可以造成甲状腺内分泌障碍发生^[25]。我国已经发现了 30 余种与先天性甲减有关的 TG 基因突变 (表 3)^[3,6,10,26-29]。2016 年 Hu 等^[26]对中国人先天性甲减患者进行大样本 TG 基因筛查，发现一种中国人特异性致病性突变—c.274+2T>G，推测由 TG 基因突变导致的先天性甲减发生几率为 1/101000。提示 TG 在先天性甲减的遗传学发病机制中可能起着重要的作用。

2.2 甲状腺过氧化物酶基因

甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase, TPO) 是一种甲状腺特异性的亚铁血红素过氧化物酶, 位于甲状腺细胞的顶端, 在甲状腺激素合成过程中起着重要作用。编码人类 TPO 的基因位于 2p25, 由 17 个外显子组成。研究^[30]显示, TPO 基因突变可能是引起先天性甲减最常见的原因, 而大多数甲状腺内分泌障碍的患者都是由于 TPO 基因突

变造成的。TPO 基因突变在亚洲被广泛研究, 我国已发现多种与先天性甲减有关的 TPO 基因突变 (表 4)^[6,10,29,31-37]。2015 年 Fu 等^[31]对中国人先天性甲减患者进行 TPO 基因筛查, 发现 1% 的先天性甲减是由 TPO 基因的致病性突变导致。另有研究^[32]显示, 2268 insT 是中国大陆地区和中国台湾地区先天性甲减患儿 TPO 基因最常发生的突变。

表 3 中国地区先天性甲减患儿甲状腺球蛋白基因突变情况

编号	位置	基因突变		突变类型	甲状腺表现型
		DNA	蛋白质		
1	未知	IVS3+2T>G	未知	未知	正常
2	exon2	c.3035C>T	p.P1012L	错义突变	未知
3	exon9	c.1382C>T	p.T461I ^N	错义突变	未知
4	exon26	c.5176C>T	p.L1726FN	错义突变	未知
5	exon15	c.3332C>G	p.T1111RN	错义突变	未知
6	未知	c.2281C > T	p.P761S	错义突变	未知
7	未知	c.4493C > T	p.T1498M	错义突变	未知
8	未知	c.4859C > T	p.T1620M	错义突变	未知
9	exon44	c.7753C>T	p.R2585W	错义突变	未知
10	exon2	c.103G>A	p.R38K	错义突变	未知
11	exon3	c.262C>T	p.R88W	错义突变	未知
12	intron3	c.274+2T>G	未知	剪接供体位点	未知
13	exon8	c.925A>G	p.T309A	错义突变	未知
14	exon10	c.2222C>T	p.T741M	错义突变	未知
15	exon17	c.3808C>T	p.R1270C	错义突变	未知
16	exon22	c.4575G>T	p.Q1525H	错义突变	未知
17	exon22	c.4604A>G	p.D1535G	错义突变	未知
18	exon27	c.5318C>A	p.A1773D	错义突变	未知
19	exon31	c.5711T>G	p.C1904G	错义突变	未知
20	exon31	c.5791A>G	p.I1931V	错义突变	未知
21	exon7	c.799C>T	p.L267F ^N	错义突变	未知
22	exon13	c.3153T>A	p.C1051X ^N	错义突变	未知
23	exon36	c.6391delTTGT	p.L2131fsX2152 ^N	框移突变	未知
24	intron39	c.6782+1delG	未知	剪接供体位点	未知
25	exon47	c.8119C>T	p.R2707X	无义突变	甲状腺功能减退
26	exon31	c.5766C>A	p.Y1922X ^N	无义突变	正常
27	exon10	c.G2687A	p.R877Q ^N	错义突变	正常
28	exon40	c.C7006T	p.R2317X	无义突变	正常
29	exon9	c.1348delT ^N	未知	框移突变	正常
30	exon9	c.1351C>T ^N	p.R432X	错义突变	甲状腺肿大
31	intron3	g.IVS3+2T>G ^N	未知	剪接供体位点	正常
32	exon9	c.1712delT ^N	未知	框移突变	甲状腺肿大
33	exon27	c.5350C>T ^N	p.Q1765X	错义突变	正常
34	exon33	c.6047delA ^N	p.E1997R	框移突变	正常

注: N 示新发现的突变。

表4 中国地区先天性甲减患儿甲状腺过氧化酶基因突变情况

编号	位置	基因突变		突变类型	甲状腺表现型
		DNA	蛋白质		
1	未知	c.664G>T	p.D222Y	错义突变	未知
2	未知	c.1327G>C	p.A443P ^N	错义突变	未知
3	未知	c.1471C>T	p.R491C ^N	错义突变	未知
4	exon11	c.1970T>C ^N	p.I657T	错义突变	甲状腺肿大
5	exon16	c.2665G>T ^N	p.G889X	错义突变	甲状腺肿大
6	exon13	c.2266T>C	p.C765R	错义突变	甲状腺肿大
7	exon7	c.670-672del ^N	p.D224del	缺失	甲状腺肿大或正常
8	exon13	c.2268dupT	p.E757K	未知	甲状腺肿大或结节性甲状腺肿
9	exon16	c.2647C>T	p.P883S	错义突变	甲状腺肿大或正常
10	未知	未知	p.R648Q	错义突变	甲状腺肿大
11	exon10	c.1682C>T	p.T561M ^N	错义突变	甲状腺肿大
12	exon14	c.2422delT	p.C808AfsX24	框移突变	甲状腺肿大
13	未知	c.2395G>A	p.E799K	错义突变	未知
14	未知	c.1784G>C	p.R595T	错义突变	未知
15	exon13	c.2268 insT ^N	p.Glu757X	未知	甲状腺肿大
16	exon13	c.2243del T ^N	未知	框移突变	未知
17	exon3	c.G157CN	p.A53P	错义突变	未知
18	exon8	c.843delC ^N	未知	框移突变	正常
19	exon14	c.2413delC ^N	未知	框移突变	甲状腺肿大
20	exon9	未知	p.G493S ^N	错义突变	正常
21	exon13	未知	p.D796Y ^N	错义突变	正常
22	exon13	c.2268 - 2269insTN	未知	框移突变	正常
23	exon8	c.1207G>T	p.A373S	错义突变	甲状腺肿大
24	exon8	c. 1283 G>C	p.S398T	错义突变	甲状腺肿大
25	exon11	c.2088 C>T	p.D666D	错义突变	正常
26	exon11	c. 2089 G>A	未知	未知	甲状腺肿大
27	exon8	c.1186C>T ^N	p.Arg396Cys	错义突变	正常

注：N 示新发现的突变。

2.3 甲状腺氧化酶 2 基因

碘化物的氧化和有机化需要 TPO 的作用以及作为最终电子受体的 H_2O_2 ，因此在甲状腺激素合成过程中 H_2O_2 起着重要的作用。研究显示，在甲状腺产 H_2O_2 的系统中甲状腺氧化酶 2（thyroid oxidase 2, THOX2/dual oxidase 2, DUOX2）是一个重要的组成成分，DUOX2 可能是维持正常甲状腺功能最关键的酶^[38]。DUOX2 基因突变会导致甲状腺内分泌障碍，从而引起先天性甲减的发生。

编码人类 DUOX2 的基因位于 15q15.3，由 33 个外显子组成。迄今为止，包括我国在内的许多国家对 DUOX2 基因与先天性甲减的关系进行了大量研究，在 DUOX2 基因发现的突变也是最多的（表 5）^[3,6,10,27,31,33,39-44]。2015 年 Fu 等^[39] 对中国人先天性甲减患者的 DUOX2 基因进行大样本筛查，发现突变率可以达到 29%。还有研究显示 DUOX2 基因的突变与短暂性甲减也有着密切的联系^[27]。

表5 中国地区先天性甲减患儿甲状腺氧化酶2基因突变情况

编号	位置	基因突变		突变类型	甲状腺表现型
		DNA	蛋白质		
1	未知	c.1588A>T	p.K530X	错义突变	正常或甲状腺功能减退或甲状腺肿大
2	未知	c.2635G>A	p.E879K	错义突变	正常或甲状腺肿大
3	未知	c.3339delC	未知	缺失	未知
4	未知	c.1232G>A	p.R411K	错义突变	未知
5	未知	c.3329G>A	p.R1110Q	错义突变	正常或甲状腺功能减退或甲状腺肿大
6	未知	c.2048G>T ^N	p.R683L	错义突变	正常或甲状腺肿大
7	未知	c.4027G>T	p.L1343F	错义突变	正常或甲状腺肿大
8	未知	c.3413C>A ^N	p.A1138D	错义突变	正常或甲状腺肿大
9	未知	c.2524C>T	p.R842X	错义突变	正常
10	未知	c.184C>T	p.P62S	错义突变	未知
11	未知	c.1931A>G	p.K644RT/B	未知	未知
12	未知	c.2335G>A	p.V779M	错义突变	未知
13	未知	c.2894C>T	p.S965L	错义突变	未知
14	未知	c.4408C>T	p.R1470W	错义突变	未知
15	未知	c.3896+1G>T	未知	剪接突变	未知
16	未知	c.2654G>T	p.R885L	错义突变	甲状腺肿大
17	未知	c.2102-2104delGAG	p.G702del ^N	框内缺失	正常或甲状腺肿大
18	未知	c.3478-3480delCTG	p.L1160del ^N	框内缺失	正常
19	未知	c.3251G>A	p.R1084Q ^N	错义突变	正常
20	未知	c.3967G>A	p.A1323T ^N	错义突变	正常
21	未知	c.4475G>A	p.R1492H ^N	错义突变	甲状腺功能减退
22	未知	c.3391G>T	p.A1131S ^N	错义突变	正常或甲状腺肿大
23	未知	c.244C>A	p.R82S ^N	错义突变	甲状腺肿大
24	未知	c.3340delC ^N	p.L1114SfsX56	框移突变	正常或甲状腺功能减退或甲状腺肿大
25	未知	c.903G>T ^N	p.W301C	错义突变	正常或甲状腺功能减退
26	未知	c.1736T>C ^N	p.L579P	错义突变	正常
27	未知	c.4000C>T	p.R1334W ^N	错义突变	正常或甲状腺肿大
28	未知	c.605-621del17	未知	缺失	甲状腺肿大
29	exon20	c.554+5C>T	p.R885Q	错义突变	正常或甲状腺肿大
30	未知	未知	p.W734X ^N	无义突变	甲状腺肿大
31	未知	未知	p.R701X	错义突变	甲状腺肿大
32	未知	未知	p.W1181G ^N	错义突变	甲状腺肿大
33	未知	未知	p.S660L ^N	错义突变	甲状腺肿大
34	未知	未知	p.A1206T ^N	错义突变	甲状腺肿大
35	未知	未知	p.N100D ^N	错义突变	甲状腺肿大
36	未知	未知	p.R1267W ^N	错义突变	甲状腺肿大
37	exon28	c.G3632A	p.R1211H	错义突变	甲状腺肿大
38	exon17	c.T2033C	p.H678R	错义突变	甲状腺肿大
39	exon10	c.1060C>T	p.R354 ^N	错义突变	甲状腺肿大
40	exon28	c.3616G>A	p.A1206T	错义突变	甲状腺肿大
41	exon10	c.C1329T	p.R376W	错义突变	甲状腺肿大

注：N 示新发现的突变。

2.4 甲状腺氧化酶成熟因子2

甲状腺氧化酶成熟因子2 (dual-oxidase maturation factor 2, DUOXA2) 基因与 DUOX2 基因共表达, 它是 DUOX 同工酶的成熟因子, 在 DUOX2 的成熟和活化过程中起着重要作用。编码

人类 DUOXA2 的基因位于 15 号染色体, 由 6 个外显子组成。Liu 等^[45]研究表明, DUOXA2 基因发生突变会造成甲状腺 H₂O₂ 的产生能力丧失, 从而导致先天性甲减的发生。我国仅在几例先天性甲减患者中发现有 DUOXA2 基因突变, 包括 c.C738G,

c.554+5C>T 和 c.C78G 突变^[33,41,45-46], 后两者是新发现的基因突变。

2.5 SLA26A4 基因

SLA26A4 基因属于多功能性 SLA26 转运体家族的一员, 它可以促进碘化物从甲状腺细胞膜的顶端到滤泡腔的流动。我国学者对中国人先天性甲减患儿的 SLA26A4 基因进行筛查, 发现了 6 种突变, 包括 c.1143-2A>G、p.V233L、p.P469S、p.M147I、p.V609G 及 p.D661E, 其中 p.P469S 是新发现的基因突变^[6,10,47]。SLA26A4 基因与先天性甲减之间的关系发病的影响尚不明确, 需要更大样本加以证明。

此外, 影响甲状腺激素合成还有碘化钠同向转运体 (Na^+/I^- -symporter, NIS)。通过克隆 NIS (公认的基因标志是 SLC5A5) 基因发现, SLC5A5 基因突变为先天性碘化物转运缺陷的原因之一。虽然国际上已经发现了 10 余种 SLC5A5 基因突变, 但中国的研究人员尚未在先天性甲减患儿中发现该基因的突变。

3 总结与展望

综上, 先天性甲减的发病机制尚不明确, 主要为甲状腺发育不全和甲状腺内分泌障碍所致, 中枢性先天性甲减和甲状腺或靶器官反应低下也是先天性甲减的发病原因。目前主要针对前两种发病机制进行相关基因的研究, 如 TSHR、PAX8、TG、TPO 及 DUOX2 等基因, 以 DUOX2 基因的研究最多, 在这些基因发现的众多突变位点为先天性甲减致病机制的研究提供了依据。但 NKX2.1、FOXE1、NKX2.5、HHEX、DUOXA2、SLA26A4 及 NIS 等基因突变所致先天性甲减的发生率极低, 研究尚不深入。而且国际上已经发现了多种与先天性甲减发病相关的候选基因, 需要筛选出中国人先天性甲减的基因谱, 还需要验证候选基因突变与先天性甲减之间的关系。最后, 应致力于筛查发生率较高的基因突变并通过功能实验加以验证, 为先天性甲减的临床诊治提供有力依据。

【参 考 文 献】

[1] Chiesa AI, Prieto L, Mendez V, et al. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine

neonatal screening program (1997-2010)[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80(3): 185-192.

[2] Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, et al. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(8): 654-664.

[3] Fu C, Wang J, Luo S, et al. Next-generation sequencing analysis of TSHR in 384 Chinese subclinical congenital hypothyroidism CH and CH patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 127-132.

[4] Chang WC, Liao CY, Chen WC, et al. R450H TSH receptor mutation in congenital hypothyroidism in Taiwanese children[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(11-12): 1004-1007.

[5] Qiu YL, Ma SG, Liu H, et al. Two novel TSHR gene mutations (p.R528C and c.392+4del4) associated with congenital hypothyroidism[J]. *Endocr Res*, 2016, 41(3): 180-184.

[6] Fan X, Fu C, Shen Y, et al. Next-generation sequencing analysis of twelve known causative genes in congenital hypothyroidism[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 468: 76-80.

[7] Wang F, Liu C, Jia X, et al. Next-generation sequencing of NKX2.1, FOXE1, PAX8, NKX2.5, and TSHR in 100 Chinese patients with congenital hypothyroidism and athyreosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470: 36-41.

[8] 袁哲锋, 罗燕斐, 吴亦栋, 等. 先天性甲状腺功能减低症汉族儿童的促甲状腺素受体基因失活突变[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(7): 508-512.

[9] Yuan ZF, Mao HQ, Luo YF, et al. Thyrotropin receptor and thyroid transcription factor-1 genes variant in Chinese children with congenital hypothyroidism[J]. *Endocr J*, 2008, 55(2): 415-423.

[10] Jiang H, Wu J, Ke S, et al. High prevalence of DUOX2 gene mutations among children with congenital hypothyroidism in central China[J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(10): 526-531.

[11] Fu C, Chen R, Zhang S, et al. PAX8 pathogenic variants in Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 450: 322-326.

[12] Ramos HE, Carré A, Carré A, et al. Extreme phenotypic variability of thyroid dysgenesis in six new cases of congenital hypothyroidism due to PAX8 gene loss-of-function mutations[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(4): 499-507.

[13] Al Taji E, Biebermann H, Límanová Z, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(5): 521-529.

[14] Liu S, Wang X, Zou H, et al. Identification and characterization of novel PAX8 mutations in congenital hypothyroidism CH in a Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8707-8716.

[15] Liu SG, Zhang SS, Zhang LQ, et al. Screening of PAX8 mutations in Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(10): 889-892.

[16] Zou H, Chai J, Liu S, et al. A De novo PAX8 mutation in a Chinese child with congenital thyroid dysgenesis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11434-11439.

[17] Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism[J]. *Endocr Dev*, 2014, 26: 60-78.

[18] Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al. The transcription

- factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain[J]. Development, 1991, 113(4): 1093-1104.
- [19] Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter[J]. EMBO J, 1989, 8(9): 2537-2542.
- [20] Nettore I, Ferrara AM, Mirra P, et al. Identification and functional characterization of a novel mutation in the NKX2-1 gene: comparison with the data in the literature[J]. Thyroid, 2013, 23(6): 675-682.
- [21] De Felice M, Ovitt C, Biffali E, et al. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate[J]. Nat Genet, 1998, 19(4): 395-398.
- [22] Nettore IC1, Cacace V, De Fusco C, et al. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(8): 654-664.
- [23] Qiu YL, Ma SG, Liu H, et al. Two novel TSHR gene mutations (p.R528C and c.392+4del4) associated with congenital hypothyroidism[J]. Endocr Res, 2016, 41(3): 180-184.
- [24] Liu S, Chai J, Zheng G, et al. Screening of HHX mutations in Chinese children with thyroid dysgenesis[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(1): 21-25.
- [25] Lamas L, Anderson PC, Fox JW, et al. Consensus sequences for early iodination and hormonogenesis in human thyroglobulin[J]. J Biol Chem, 1989, 264(23): 13541-13545.
- [26] Hu X, Chen R, Fu C, et al. Thyroglobulin gene mutations in Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 423: 60-66.
- [27] Fu C, Luo S, Zhang S, et al. Next-generation sequencing analysis of DUOX2 in 192 Chinese subclinical congenital hypothyroidism SCH and CH patients[J]. Clin Chim Acta, 2016, 458: 30-34.
- [28] Liu S, Zhang S, Li W, et al. Clinical and genetic analysis of a compound heterozygous mutation in the thyroglobulin gene in a Chinese twin family with congenital goiter and hypothyroidism[J]. Twin Res Hum Genet, 2012, 15(1): 126-132.
- [29] Niu DM, Hsu JH, Chong KW, et al. Six new mutations of the thyroglobulin gene discovered in taiwanese children presenting with thyroid dysmorphogenesis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12): 5045-5052.
- [30] Cangul H, Aycan Z, Olivera-Nappa A, et al. Thyroid dysmorphogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(2): 275-281.
- [31] Fu C, Xie B, Zhang S, et al. Mutation screening of the TPO gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. BMJ Open, 2016, 6(5): e010719.
- [32] Niu DM, Hwang B, Chu YK, et al. High prevalence of a novel mutation (2268 ins T) of the thyroid peroxidase gene in Taiwanese patients with total iodide organification defect, and evidence for a founder effect[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(9): 4208-4212.
- [33] 黄永兰, 谭敏沂, 蒋翔, 等. 疑似甲状腺素合成障碍性永久性先天性甲状腺功能减低症患者 TPO、DUOX2 及 DUOX2 基因突变分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(3): 210-214.
- [34] Lee CC, Harun F, Jalaludin MY, et al. Prevalence of c.2268dup and detection of two novel alterations, c.670_672del and c.1186C>T, in the TPO gene in a cohort of Malaysian-Chinese with thyroid dysmorphogenesis[J]. BMJ Open, 2015, 5(1): e006121.
- [35] Ma SG, Zheng X, Qiu YL, et al. Compound heterozygous mutations p.T561M and c.2422delT in the TPO gene associated with congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(5): 567-570.
- [36] Lee CC, Harun F, Jalaludin MY, et al. Functional analyses of C.2268dup in thyroid peroxidase gene associated with goitrous congenital hypothyroidism[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 370538.
- [37] Ma SG, Wu XJ, Liu H, et al. Mutations of the thyroid peroxidase gene in Chinese siblings with congenital goitrous hypothyroidism[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012, 56(9): 614-617.
- [38] Muzza M, Rabbiosi S, Vigone MC, et al. The clinical and molecular characterization of patients with dysmorphogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 544-553.
- [39] Fu C, Zhang S, Su J, et al. Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(11): 1219-1224.
- [40] Wang F, Lu K, Yang Z, et al. Genotypes and phenotypes of congenital goitre and hypothyroidism caused by mutations in dual oxidase 2 genes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(3): 452-457.
- [41] Zheng X, Ma SG, Qiu YL, et al. A Novel c.554+5C>T mutation in the DUOX2 gene combined with p.R885Q mutation in the DUOX2 gene causing congenital hypothyroidism[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(2): 224-227.
- [42] 柴建, 杨晓龙, 郭明贞, 等. 先天性甲状腺功能减退症患者 DUOX2 基因突变的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 40-44.
- [43] Liu S, Zhang W, Zhang L, et al. Genetic and functional analysis of two missense DUOX2 mutations in congenital hypothyroidism and goiter[J]. Oncotarget, 2016, 7: 1-9.
- [44] 吕志萍, 李桂花, 李文杰, 等. 暂时性甲状腺功能减低症伴甲状腺肿大患儿 DUOX2 基因突变的研究[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(12): 943-946.
- [45] Liu S, Liu L, Niu X, et al. A novel missense mutation (I26M) in DUOX2 causing congenital goiter hypothyroidism impairs NADPH oxidase activity but not protein expression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1225-1229.
- [46] Zheng X, Ma SG, Guo ML, et al. Compound heterozygous mutations in the DUOX2/DUOX2 genes cause congenital hypothyroidism[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(4): 888-890.
- [47] Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(4): 323-327.

(本文编辑: 俞燕)