

- Role of secreted MCP-1 in the regulation of the chemotactic response [J]. *Blood*, 1999, 94(3): 875-883.
- [39] RASTOGI D, BHALANI K, HALL C B, et al. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents [J]. *Annals of the American thoracic society*, 2014, 11(5): 744-752.
- [40] FORNO E, HAN Y Y, MUZUMDAR R H, et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in U. S. adolescents with and without asthma [J]. *Journal of allergy & clinical immunology*, 2015, 136(2): 304-311.
- [41] TSE S M, LI L, BUTLER M G, et al. Statin exposure is associated with decreased asthma-related emergency department visits and oral corticosteroid use [J]. *American journal of respiratory & critical care medicine*, 2013, 188(9): 1076-1082.
- [42] ALEXEEFF S E, LITONJUA A A, SPARROW D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA normative aging study [J]. *American journal of respiratory & critical care medicine*, 2007, 176(8): 742-747.
- [43] WENDELL S G, BAFI C, HOLGUIN F. Fatty acids, inflammation, and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1255-1264.
- [44] SCHAAFSMA D, GOSENS R, RIS J M, et al. Insulin induces airway smooth muscle contraction [J]. *British journal of pharmacology*, 2007, 150(2): 136-142.
- [45] SCHAAFSMA D, MCNEILL K D, STELMACK G L, et al. Insulin increases the expression of contractile phenotypic markers in airway smooth muscle [J]. *American journal of physiology cell physiology*, 2007, 293(1): 429-439.
- [46] YIALLOUROU P K, KOUIS P, KOLOKOTRONI O, et al. Shared genetic variants between serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and wheezing in a cohort of children from Cyprus [J]. *Italian journal of pediatrics*, 2016, 42(1): 1-9.
- [47] WANG J Y, YAO T C, TSAI Y T, et al. Increased dose and duration of statin use is associated with decreased asthma-related emergency department visits and hospitalizations [J]. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2018(2): S2198-S2213. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.017.
- [48] WU S, YANG R, WANG G. Anti-asthmatic effect of pitavastatin through aerosol inhalation is associated with CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in an asthma mouse model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6084.
- [49] HAN W, LI J, TANG H, et al. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level [J]. *Biochemical & biophysical research communications*, 2017, 484(2): 396-402.
- [50] MOINI A, AZIMI G, FARIVAR A. Evaluation of atorvastatin for the treatment of patients with asthma: A double-blind randomized clinical trial [J]. *Allergy asthma & immunology research*, 2012, 4(5): 290-294.
- [51] XU L, DONG X W, SHEN L L, et al. Simvastatin delivery via inhalation attenuates airway inflammation in a murine model of asthma [J]. *International immunopharmacology*, 2012, 12(4): 556-564.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.018

• 综述 •

下丘脑-垂体-生长轴基因缺陷致儿童矮小症研究进展

金柯馨 综述,熊丰 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)05-0055-04

Process in Children with the Short Stature Induced by Hypothalamic-Pituitary-Growth Axis Gene Defect

Jin Kexin, Xiong Feng (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

儿童的生长发育受多种因素的作用,其中下丘脑-垂体-生长轴的调节是最重要的,该轴分泌调节的主要成分包括生长激素(GH)和类胰岛素生长因子系统(IGFs)。该轴上生长激素、生长激素受体、类胰岛素生长因子、类胰岛素生长因子受体等各种因子缺陷均会导致儿童矮小症,如今各因子缺陷的原因已追溯至基因水平,对相关基因的研究有助于探索矮小症病因。下丘脑-垂体-生长轴中各因子之间相互作用,共同完成对生长的调控,

各因子作用的正常发挥依赖于正常的基因编码,有关下丘脑-垂体-生长轴的基因缺陷引起儿童矮小症的研究为近年来的研究热点,并取得了重要进展,下面就这一研究进展作一综述。

1 下丘脑-垂体-生长轴的调节

下丘脑是下丘脑-垂体-生长轴的最高调节中枢,来源于体内外环境的各种刺激通过神经递质网络通路,作

用在下丘脑神经激素的特异性神经元上,促进下丘脑释放促生长激素释放激素(GHRH)及生长激素释放抑制激素(GHIH),从而调节GH释放。GHRH与GHIH作用于垂体,分别与促生长激素释放激素受体(GHRHR)及生长激素释放抑制激素受体(GHIHR)结合后启动细胞信号转导通路调节GH合成与分泌,此信号转导通路相关受体、激素的生成主要由GHRHR基因、GHIHR基因、GHSR基因、GH-1基因、BTK基因以及调控垂体发育的GLI2、FGF8、LHX3、HESX1、SOX3、PROP1等基因调控。GH进一步通过与全身各组织尤其是肝脏细胞上GH受体(GHR)结合,经过JAK2-STAT途径激活下游信号传导和靶基因转录^[1],产生IGF-1,此途径相关受体及信号转导通路主要与GHR基因、STAT5B基因有关。IGF-1与其受体(IGF-1R)结合后通过多种信号通路传递信息进而发挥促进生长的作用,此途径相关受体及传导需要IGFALS基因、IGF-1基因、IGF-1R基因等参与。近年来研究表明,下丘脑-垂体-生长轴的正常运行由多种基因参与调控。

2 下丘脑-垂体-生长轴基因缺陷所致矮小症分型

随着对下丘脑-垂体-生长轴的深入研究,其中各个环节均有诸多基因参与调控,各基因缺陷将导致激素及各因子信号传导、合成、运输、结合等的异常,从而导致矮小症,对矮小症在此轴上基因缺陷分类也有了新的认识,各专家建议采用基因分类方法对下丘脑-垂体-生长轴基因缺陷所致矮小症进行分型,分为生长激素缺乏症(GHD)、生长激素不敏感症(GHI)、酸不稳定亚单位缺乏症、原发性IGF-1缺乏症、IGF-1抵抗、原发性IGF-2缺乏症。

2.1 GHD

GHD为一组下丘脑、垂体病变导致生长激素分泌不足引起的矮小症。GHD占矮小症病因的1%~2%,大约每4000人中有1人患有GHD^[2]。针对GHD基因缺陷的研究,根据垂体激素缺乏的种类分类,仅缺乏GH称为单纯性生长激素缺乏症(IGHD),缺乏多种激素则称为多种垂体激素缺乏症(MPHD),两者的基因缺陷有所不同。

2.1.1 IGHD 在11%的IGHD中可发现相关致病基因突变,在家族性IGHD中突变比例升高,而在散发病例中较低^[3]。研究^[4]发现IGHD与至少4种孟德尔式遗传相关,包括常染色体隐性遗传(I A型、I B型)、常染色体显性遗传(II型)和X连锁遗传(III型)形式。其中,IGHD的最严重形式是I A型,血清GH浓度低至无法检测,出生时身长短小,婴儿期易出现低血糖症。最常见的病因是编码GH蛋白的GH-1基因纯合性缺失,也可以由复合的杂合移码突变或纯合的无义突变引起^[5]。I A型缺失基因大小是多种多样的,最常见的是6.7 kb,其余包括7.6 kb、7.0 kb、45 kb以及GH基因簇内的双重缺失。I A型患儿在接受GH治疗后,易产生抗GH抗体。I B型IGHD病情较轻,血清GH浓度能检测但水平较低。较常见由GH-1基因或GHRHR基因缺陷引起,在家族病例中发病率达34%^[6]。经外源性生长激素

治疗后,未观察到抗GH抗体生成。I B型的表型比I A型更多样化,部分儿童可能表现类似于I A型,部分儿童在婴儿期的生长是相对正常的,直到儿童中期才表现出生长落后。这种差异性表型表明,不止一个导致该病症的基因,相关致病基因可能有下列三种。(1)GHRHR基因:有研究^[7]发现,在小鼠的GHRHR基因测序显示,在密码子60中如单个核苷酸取代,将天冬氨酸变为甘氨酸,GHRH将不能与GHRHR结合,导致GH生成障碍。由于IGHD I B型在人类中的表型与纯合突变小鼠的表型有很多共同点,在这些患有IGHD I B型的患者寻找到GHRHR基因的改变。迄今为止报道的突变包括剪接供体位点突变、微缺失、无义突变、错义突变和启动子突变。(2)毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)基因:乙酰胆碱作为神经递质,通过与mAChR亚型M1-M5中的一种或多种结合发挥作用。中枢胆碱能刺激后通过作用在下丘脑神经激素的特异性神经元上,促进下丘脑释放GHRH,引起GH释放增加。研究人员建立了一个小鼠模型,其中M3受体两个等位基因被敲除^[8],结果小鼠身长变短,这与血清GH和IGF-I显著降低有关。基于上述试验,有研究分析了39个有关家族的M1-M5受体基因,发现家族性IGHD I B型中mAChR突变少见(少于2.6%)^[9]。(3)Ghrelin受体(GHSR)基因:近年来,发现了几种能促进GH分泌的非肽类促生长激素分泌素(GHS),GHS受体(GHSR)的第一个内源性配体是在1999年被发现的,命名为Ghrelin。这种内源性配体通过GHSR刺激GH分泌和增加食欲,动物实验切断下丘脑与垂体联系,GHS激发GH分泌的作用明显减弱,表明GHS作用在下丘脑水平,GHSR基因异常将导致矮小症。与I型不同,II型GHD通过常染色体显性遗传。大多数患者在GH-1的内含子3的前6个核苷酸内具有突变,导致外显子3的遗漏和产生截短的GH蛋白^[5]。该截短的GH蛋白具有显性负作用,对正常GH的分泌产生抑制,并且会影响其他垂体激素的分泌,如促甲状腺激素、黄体生成素等,因此该类患者应长期随访监测其他垂体激素情况。IGHD III型是X连锁隐性遗传,在IGHD III型病例中,受影响的男性缺乏免疫球蛋白以及GH,而携带BTK基因突变的GHD患者中合并无丙种球蛋白血症。有研究^[7]表明,该病症可能是由于X染色体的两个基因位点的缺失或突变引起的,一个是正常免疫球蛋白产生所必需的,另一个与GH表达相关。并且,在X连锁的GHD患者中已经发现SOX3基因突变,这是因为SOX3基因编码参与垂体发育的转录因子。

2.1.2 多种垂体激素缺乏症(MPHD) 垂体前叶除合成和分泌GH外,还合成和分泌促甲状腺激素(TSH)、催乳素(PRL)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)。垂体病变可引起多种垂体激素缺乏,多种垂体激素缺乏表现在不同的时间,单个基因或多个基因突变均可引起MPHD。垂体发育过程中受多种因子调控,涉及的主要基因有GLI2、FGF8、LHX3、LHX4、HESX1、SOX2、SOX3、OTX2、PROP1、POU1F1等。

GLI2、LHX3 等基因异常会造成较严重的全垂体功能减退,同时合并组织器官畸形^[3]。PROP1 缺陷患者的临床表型不仅在不同的基因突变之间有所差异,在相同突变的同胞之间也有所不同^[10],除 GH、TSH 和 PRL 缺陷外,患者还会发生 ACTH 和促性腺激素缺乏。POU1F1 缺陷导致 GH 和 PRL 的完全缺乏以及继发性甲状腺功能减退症(TSH 缺陷)^[10]。在 MPHD 中,TSH 和 GH 缺乏通常见于早期,而 FSH、LH、PRL 和 ACTH 缺陷可能直到晚年才会明显。因此,早期诊断的单纯性 GHD 或 TSH 缺乏症可能会演变成多种垂体激素缺陷。

2.2 GHI

GHI 是指由于 GH 与 GHR 结合、受体后信号传导过程中出现异常,进而不能产生足量具有生物活性的 IGF-1,导致靶细胞对生长激素不敏感的综合征。GHI 患者的特征是血中 GH 水平正常或升高,而 IGF-1 和 IGF 结合蛋白-3(IGFBP-3)水平显著降低。近 50 年前就发现 GHI 是由 GHR 基因突变的结果,GHR 基因的多种突变和缺失表现为不同程度的 GHI。Laron 综合征通常为纯合子 GHR 突变,成为 GHI 最严重的形式,血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平低到甚至不可检测,并且对外源性 GH 治疗无反应。由于低 IGF-1 水平的负反馈效应,GH 分泌增加^[5]。GHR 基因内含子碱基改变,导致在 GHR 基因外显子 6 和 7 之间包含假性粘蛋白序列,所得到的突变蛋白在受体胞外域内插入 36 个新氨基酸,GHR 蛋白的这个区域参与受体二聚化,从而导致 GH 信号传导失败^[11]。GHR 基因分别编码 GHR 的胞外区、跨膜区和胞浆区。已经发现超过 70 种突变发生在 GHR 的外部、内部和跨膜结构域^[12]。GHR 胞外区经酶切后形成的片段释放入血中,即是 GHBP。研究表明,GHR 基因的内含子 7 的剪接受体位点 785-3 处突变,产生截短的 GHR,这种 GHR 变异体不能锚定到细胞膜上,并且持续分泌至血循环中导致 GHBP 升高^[13]。JAK-STAT 通路即 GH-IGF-1 信号转导通路,GH 与 GHR 结合形成 GHR 二聚体后,激活胞内 JAK 酪氨酸激酶,促使 STAT 蛋白磷酸化,调节核内基因转化,引发一系列蛋白激活和基因转录,最终发挥促生长作用。STAT5B 基因编码信号转导、激活因子,参与 JAK-STAT 途径,介导 GHR 后的信号传导和 IGF-1 基因的转录。其纯合突变可导致严重的 GH 抵抗和生长受限,有类似 Laron 综合征的临床特征,大多数伴有免疫缺陷和肺纤维化^[3]。STAT5B 的杂合突变导致较轻的矮身材^[14]。

2.3 酸不稳定亚单位(ALS)缺乏症

酸不稳定亚单位由 IGFALS 基因编码,在 GH 刺激下由肝脏合成。ALS 与 IGF-1 和 IGFBP-3 结合形成三元复合物,使 IGF-1 的半衰期显著延长,因此 ALS 可维持 IGF-1 在血液中的高浓度。在 IGFALS 基因发生缺陷时,ALS 缺乏,患儿表现为轻度生长落后,青春期延迟,血清 ALS、IGF-1、IGFBP-3 降低,GH 代偿性升高,以及骨质减少和高胰岛素血症^[15]。IGFALS 基因的杂合突变导致较

轻的生长落后,以前被认为属于特发性矮小症^[16]。缺乏 ALS,只会对身高产生轻至中度的影响。

2.4 原发性 IGF-1 缺乏症

在胎儿时期,母血 IGF-1 不能通过胎盘屏障,而胎儿循环中的 IGF-1 来自于胎儿组织及胎盘,可以增加蛋白质和糖代谢的合成作用,促进胎儿的细胞增殖和分化、胎儿生长及胎儿脑和内耳发育。变异的 IGF-1 分子与其受体的亲和力大大降低。IGF-1 基因纯合缺失或错义突变,将导致严重的宫内发育衰竭和出生后生长受限^[5],小头畸形和感音神经性耳聋。IGF-1 基因特异性杂合子突变的患者出现较轻的生长落后和正常听力^[17]。IGF-1 基因突变或缺失的杂合携带者比非携带者矮 0~1 个标准差(SD)^[18]。最近发现编码蛋白酶 PAPP-A 的基因的纯合突变与轻度矮身材有关,可能是由于其导致游离 IGF-1 的有效性不足^[19]。

2.5 IGF-1 抵抗

IGF-1 能正常发挥作用必须依赖于 IGF-1 受体(IGF-1R)。IGF-1R 与 IGF-1 结合后,受体活化启动 Ras 途径^[20],引发下游的信号转导,进而发挥促进细胞增殖、分化的作用。IGF-1R 基因突变将影响受体信号的接收和传导等,从而不能发挥 IGF-1 的功能,产生 IGF-1 抵抗。IGF-1R 基因突变可导致宫内发育迟缓、小于胎龄儿,据估计 IGF-1R 缺陷可以出现在 3% 的小于胎龄儿中(SGA)^[6]。同时,IGF-1R 变异可引起身高过高,Kansra A R 等^[21]对正常儿童基因筛查发现 IGF-1R 基因突变可引起正常人身高变异。Wit J M 等^[22]列出了 IGF-1R 基因杂合突变或染色体末端 15q 缺失的临床表现,主要包括出生体型小,小头畸形,IGF-1>1SDS,在染色体末端 15q 缺失的情况下,可以出现发育迟缓和心脏异常,也有肺部、胃肠道和肾脏异常的报道。除 15q 缺失外,有的患者还出现 4q 的末端重复,可表现出小头畸形、斜眼。这些临床特征大多与同一区域的其他基因相关联^[23]。纯合子或复合杂合 IGF-1R 基因突变导致更严重的表型^[24-25]。理论上,IGF-1 抵抗还可能由 IGF-1R 下游的突变或 IGF-1 信号转导的微小 RNA 缺陷引起^[26]。

2.6 原发性 IGF-2 缺乏症

IGF-2 在胎儿期及出生后均发挥重要作用。胎儿的营养由胎盘供给,IGF-2 通过影响胎盘的大小、形态和营养转运功能,进而影响胎儿的生长。有研究^[27]表明,IGF-2 在出生后的主要作用可能是通过自分泌和旁分泌机制促进骨骼生长。因此,IGF-2 与胎儿宫内发育迟缓及其后天追赶生长关系密切。在 4 个有生长落后的家族成员中发现了第 1 个 IGF-2 变异体,并且表明 IGF-2 同时影响产前和产后生长^[28]。研究发现,部分患者的出生前后生长发育迟缓与父系来源的平衡染色体易位相关,破坏了 IGF-2 基因的调控区域^[29]。

3 小结

矮小症病因多样,下丘脑-垂体-生长轴的调节具有

非常重要的作用,明确其各种基因异常可以早期预测生长激素及其他激素的缺乏,为矮小症及其他疾病的早期诊断提供重要的分子学依据。

参考文献:

- [1] DARVIN P, JOUNG Y H, YANG Y M. JAK2-STAT5B pathway and osteoblast differentiation [J]. *Jakstat*, 2013, 2(4): e24931.
- [2] ARGENTE J. Challenges in the management of short stature [J]. *Hormone research in paediatrics*, 2016, 85(1): 2-10.
- [3] 于萍, 朱惠娟, 潘慧. 生长激素-胰岛素样生长因子 1 轴相关单基因缺陷性矮小症的研究进展 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(12): 2054-2056.
- [4] ROSENFELD R G, COHEN P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action [M]. *Pediatric endocrinology*, 2014: 254-334. doi: 10.1016/B978-141604090-3.50013-2.
- [5] DAUBER A, ROSENFELD R G, HIRSCHHORN J N. Genetic evaluation of short stature [J]. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2014, 99(9): 3080-3092.
- [6] WIT J M, OOSTDIJK W, LOSEKOOT M, et al. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature [J]. *European journal of endocrinology*, 2016, 174(4): R145-R173.
- [7] MULLIS P E. Genetics of isolated growth hormone deficiency [J]. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2010, 2(2): 52-62.
- [8] GAUTAM D, JEON J, STAROST M F, et al. Neuronal M3 muscarinic acetylcholine receptors are essential for somatotroph proliferation and normal somatic growth [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15): 6398-6403.
- [9] MOHAMADI A, MARTARI M, HOLLADAY C D, et al. Mutation analysis of the muscarinic cholinergic receptor genes in isolated growth hormone deficiency type I B [J]. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2009, 94(7): 2565-2570.
- [10] MULLIS P E. Genetic control of growth [J]. *European journal of endocrinology*, 2005, 152(1): 11-31.
- [11] DAVID A, CAMACHO-HÜBNER C, BHANGOO A, et al. An intronic growth hormone receptor mutation causing activation of a pseudoexon is associated with a broad spectrum of growth hormone insensitivity phenotypes [J]. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2007, 92(2): 655-659.
- [12] KURTOGLU S, HATIPOGLU N. Growth hormone insensitivity: Diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Journal of endocrinological investigation*, 2016, 39(1): 19-28.
- [13] AALBERS A M, CHIN D, PRATT K L, et al. Extreme elevation of serum growth hormone-binding protein concentrations resulting from a novel heterozygous splice site mutation of the growth hormone receptor gene [J]. *Hormone research*, 2009, 71(5): 276-284.
- [14] SCALCO R C, HWA V, DOMENÉ H M, et al. STAT5B mutations in heterozygous state have negative impact on height: Another clue in human stature heritability [J]. *European journal of endocrinology*, 2015, 173(3): 291-296.
- [15] HÖGLER W, MARTIN D D, CRABTREE N, et al. IGFALS gene dosage effects on serum IGF-I and glucose metabolism, body composition, bone growth in length and width, and the pharmacokinetics of recombinant human IGF-I administration [J]. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2014, 99(4): 703-712.
- [16] DOMENÉ H M, SCAGLIA P A, MARTÍNEZ A S, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: Impact on height and the IGF system [J]. *Hormone research in paediatrics*, 2013, 80(6): 413-423.
- [17] WALENKAMP M J, LOSEKOOT M, WIT J M. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: From genetics to clinical management [J]. *Endocrine development*, 2013, 24: 128-137. doi: 10.1159/000342841.
- [18] BATEY L, MOON J E, YU Y, et al. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight into IGF1 haploinsufficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): E153-E159.
- [19] MUNOZ-CALVO M T, BARRIOS V, POZO J. OR03-1 a new syndrome of short stature, mild microcephaly, skeletal abnormalities and high circulating IGF1, IGFBP3 and ALS associated with a homozygous mutation in the gene for pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2, pappalysin2) [C]. *Proceedings of the Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo*. 2015.
- [20] 李静, 杨晓丽, 贾云霞. 特发性矮小患儿 IGF-1R、IGFALS 蛋白的表达 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(9): 957-959.
- [21] KANSRA A R, DOLAN L M, MARTIN L J, et al. IGF receptor gene variants in normal adolescents: Effect on stature [J]. *European journal of endocrinology*, 2012, 167(6): 777-781.
- [22] WIT J M, KIESS W, MULLIS P. Genetic evaluation of short stature [J]. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 2011, 25(1): 1-17.
- [23] MAHMOUD R, NAIDU A, RISHEG H, et al. Response to growth hormone treatment in a patient with insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) deletion [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(4): 380-386.
- [24] PRONTERA P, MICALE L, VERROTTI A, et al. A new homozygous IGF1R Variant defines a clinically recognizable incomplete dominant form of short syndrome [J]. *Human mutation*, 2015, 36(11): 1043-1047.
- [25] GANNAGÉYARED M H, KLAMMT J, CHOUERY E, et al. Homozygous mutation of the IGF1 receptor gene in a patient with severe pre- and postnatal growth failure and congenital malformations [J]. *European journal of endocrinology*, 2013, 168(1): 1-7.
- [26] JUNG H J, SUH Y. Regulation of IGF-1 signaling by microRNAs [J]. *Frontiers in genetics*, 2014, 5: 472. doi: 10.3389/fgene.2014.00472.
- [27] 王丁科, 阎萍, 梁春年, 等. 胰岛素样生长因子 2 研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2008, 29(7): 67-70.
- [28] BEGEMANN M, ZIRN B, SANTEN G, et al. Paternally inherited IGF2 mutation and growth restriction [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(4): 349-356.
- [29] MURPHY R, BAPTISTA J, HOLLY J, et al. Severe intrauterine growth retardation and atypical diabetes associated with a translocation breakpoint disrupting regulation of the insulin-like growth factor 2 gene [J]. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2008, 93(11): 4373-4380.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-01-13 修回日期:2018-02-08)