

# CUL7 复合杂合变异致 3-M 综合征 两个家系的遗传学分析

彭海英<sup>1,2,3</sup>, 刘爱玲<sup>1,2,3</sup>, 季相妹<sup>1,2,3</sup>, 王言言<sup>1,2,3</sup>, 何印龙<sup>1,2,3</sup>,  
高春海<sup>1,2,3</sup>, 马育华<sup>1,2,3</sup>, 李琳<sup>1,2,3</sup>

(1.临沂市人民医院检验医学中心,山东 临沂 276000;2.临沂市检验医学重点实验室,山东 临沂 276000;  
3.山东省医药卫生遗传性罕见病精准诊断重点实验室(临沂市人民医院),山东 临沂 276000)

**摘要:**目的 探讨 2 个 3-M (Miller-Mukusick-Malvaux) 综合征家系的临床特征和遗传学病因。方法 选取 2022 年 9 月和 2023 年 6 月就诊于临沂市人民医院的 2 个 3-M 综合征家系为研究对象,应用全外显子测序(whole exome sequencing, WES)对先证者进行基因检测,对候选变异进行 Sanger 测序和致病性评估,并对 2 个家系中高危胎儿进行产前诊断。结果 家系 1 先证者孕 18 周,身材矮小、有异常面容,出生时有先天性髋关节脱位现象;WES 检出 *CUL7* 基因的复合杂合变异:c.4333C>T (p.R1445\*)、c.3291\_3294del (p.H1098Cfs\*42),分别遗传自父亲和母亲,先证者弟弟携带相同的变异,依据美国医学遗传学和基因组学学会相关指南,2 个变异位点均评级为致病性变异;先证者胎儿为 c.4333C>T 变异位点携带者。家系 2 先证者表现为身材矮小、特殊面容、脊柱侧弯、翼状肩胛骨、双侧斜指、第五指短等,检测到 *CUL7* 基因携带遗传自母亲的 c.3823del (p.R1275Vfs\*34)和遗传自父亲的 c.758del (p.L253Rfs\*2) 复合杂合变异,经评判,上述变异位点分别为致病性变异和疑似致病性变异;胎儿为 c.758del 变异位点携带者。结论 本研究在 2 个家系中确诊了 3 例 3-M 综合征患者,*CUL7* 基因:c.4333C>T、c.3291\_3294del 和 c.3823del、c.758del 分别是家系 1 和家系 2 的遗传学病因,进一步扩展了 *CUL7* 基因变异谱,为遗传咨询和产前诊断提供了依据。

**关键词:** 3-M 综合征;全外显子测序;*CUL7* 基因;复合杂合变异

中图分类号:R574 文献标志码:A

## Genetic analysis of two Chinese pedigrees with 3-M syndrome caused by *CUL7* compound heterozygous variants

PENG Haiying<sup>1,2,3</sup>, LIU Ailing<sup>1,2,3</sup>, JI Xiangmei<sup>1,2,3</sup>, WANG Yanyan<sup>1,2,3</sup>, HE Yinlong<sup>1,2,3</sup>,  
GAO Chunhai<sup>1,2,3</sup>, MA Yuhua<sup>1,2,3</sup>, LI Lin<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Linyi Peoples' Hospital, Linyi 276000, Shandong, China;

2. Key Laboratory for Laboratory Medicine of Linyi City, Linyi 276000, Shandong, China;

3. Shandong Provincial Medicine and Health Key Laboratory for Precise Diagnosis of Hereditary Rare Diseases,  
Linyi Peoples' Hospital, Linyi 276000, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical features and genetic etiology of two Chinese pedigrees affected with 3-M (Miller-Mukusick-Malvaux) syndrome. **Methods** Two Chinese pedigrees with 3-M syndrome admitted to Linyi People's Hospital in September 2022 and June 2023 were selected as the research objects. Clinical data of the family members was collected, and the peripheral blood was selected for whole exome sequencing (WES) after informed consent. Candidate variants were verified by Sanger sequencing and pathogenicity assessment was conducted. Prenatal diagnosis was performed for high-risk fetuses in two pedigrees. **Results** The proband of pedigree 1 was 18-weeks pregnant with

short stature, abnormal face and congenital dislocation of the hip at birth. WES detected compound heterozygous variants of *CUL7* gene: c.4333C>T (p.R1445\*), c.3291\_3294del (p.H1098Cfs\*42), inherited from the father and mother, respectively. The younger brother of the proband carried the same variants. According to the American Society for Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines, both c.4333C>T and c.3291\_3294del were judged to be pathogenic variants. The fetus carried the c.4333C>T variant. The proband from pedigree 2 showed short height, special face, scoliosis, pterygous scapular bone, bilateral oblique finger, short fifth finger, etc. The proband was found to harbor c.3823del (p.R1275Vfs\*34) and c.758del (p.L253Rfs\*2) compound heterozygous variants of *CUL7* gene, which inherited from mother and father, respectively. And they were judged to be pathogenic variants and suspected pathogenic variants. Maternal prenatal diagnosis indicated that the fetus carried the c.758 del variant. **Conclusion** In this study, three patients with 3-M syndrome were diagnosed in two pedigrees. Two compound heterozygous variants of *CUL7* gene were probably the genetic causes of pedigree 1 and pedigree 2, respectively. Above findings expanded the variation spectrum of *CUL7* gene in 3-M syndrome and provided a basis for genetic counseling and prenatal diagnosis.

**Key words:** 3-M syndrome; Whole exome sequencing; *CUL7* gene; Compound heterozygous variants

3-M 综合征是一种罕见的骨骼线性生长障碍性遗传病,呈常染色体隐性遗传。该病于 1995 年被 3 位遗传学家 Miller、Mukusick、Malvaux 首次发现,之后该病便以他们名字的首字母缩写命名<sup>[1]</sup>。迄今为止,国内已有 7 例 3-M 综合征的病例报道<sup>[2-7]</sup>。该病主要由 *CUL7* (cullin-7) (OMIM #273750)<sup>[8]</sup>、*OBSL1* (obscurin-like 1) (OMIM #614205)<sup>[9]</sup> 和 *CCDC8* (coiled-coil domain-containing protein 8) (OMIM #612921)<sup>[10]</sup> 双等位基因变异引起,其中, *CUL7* 是最常见的基因变异类型,约占 77.5%<sup>[11]</sup>。*CUL7*、*OBSL1* 和 *CCDC8* 在同一信号通路中发挥作用,而这一信号途径受损将导致 GH-IGF 轴发生障碍<sup>[12]</sup>。3-M 综合征具有相对明显的临床特征,其临床敏感性和特异性取决于患者年龄、家族史等多种因素,分子遗传学诊断是确诊该病的主要方法。本研究应用全外显子测序(whole exome sequencing, WES)对两个家系行基因检测,明确了遗传学病因,丰富了 *CUL7* 基因变异谱,并为遗传咨询和产前诊断提供了依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

家系 1 先证者,女,40 岁,2022 年 9 月就诊时怀孕 18 周,因“本人身材矮小、产前诊断”于临沂市人民医院遗传咨询门诊就诊;家系 2 先证者系 1 例男性患儿,4 周岁 7 个月,2023 年 6 月因“身材矮小,母亲产前诊断”于临沂市人民医院遗传咨询门诊就诊。本研究通过了临沂市人民医院伦理委员会的审查(YX200082),成年受试者及未成年受试者监护人签署了知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集及样本采集

观察先证者体貌特征并进行体格检查,询问家系成员基本情况;采集家系成员外周血样约 3 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管;在超声引导下对孕 18~24 周的家系 1 先证者和家系 2 先证者的母亲经腹壁行羊膜腔穿刺术采集羊水 3 管(约 30 mL),用于染色体培养和基因检测。

#### 1.2.2 全外显子组测序

基因组 DNA 的提取参考试剂盒(德国 Qiagen 公司)说明书,保证其浓度 > 50 ng/μL, A260/A280 为 1.8~2.0,总 DNA > 2.0 μg。将目标区域的 DNA 片段进行富集后构建覆盖人类基因组的全外显子数据库,再通过美国 Illumina 公司 NovaSeq 6 000 对其进行高通量测序,目标序列覆盖度不低于 99%。下机数据经质控过滤后与 GRCh37/hg19 参考基因组进行比对,用 GATK 软件([http://www.broadinstitute.org/gsa/wiki/index.php/Home\\_Page](http://www.broadinstitute.org/gsa/wiki/index.php/Home_Page))分析潜在的变异。对检测到的碱基变异进行生物信息学分析,包括序列比对、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和插入缺失(insertion-deletion, InDel)的分析及筛选、变异位点的关联注释,通过查询 dbSNP(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)、1000 Genomes(<http://browser.1000genomes.org>)、ExAC(<http://exac.broadinstitute.org>)和 ESP(<http://esp.gs.washington.edu>)等数据库进行检索和比对,采用 AutoPVS1(<http://autopvs1.bgi.com>)和 Mutation Taster(<http://www.mutationtaster.org>)对变异位点的致病性进行预测。

#### 1.2.3 Sanger 测序

WES 检测筛选出的可疑致病性变异,对家系成员外周血 DNA 和羊水细胞 DNA 进行常规 PCR 扩

增。采用 Oligo 6.0 软件设计 PCR 引物,引物序列信息见表 1,常规 PCR 反应条件为 95 °C 5 min, 95 °C 15 s, 58 °C 15 s, 72 °C 20 s, 72 °C 10 min;产物

分别经 2.0 % 的琼脂糖凝胶电泳分析,胶回收后行毛细管电泳测序。

表 1 Sanger 测序的引物序列信息

Table 1 Sequence information of primers sequenced by Sanger

引物名称	序列(5'-3')	产物长度/bp
CUL7-4333	上游 CCAgCTTgATAAgAgCCCCA	760
	下游 gCCCTAAgTgCATACTCC	
CUL7-3291	上游 ggCTgTg CCTTggTTTg TTTA	298
	下游 TggACAgAAgCCTgTggTgT	
CUL7-3823	上游 TgTAAAACgACggCCAgTgTgCCCACACTgAggCTTg	300
	下游 CAggAAACAgCTATgACCCCCCTACCCTCTTATTTgCTT	
CUL7-758	上游 TgTAAAACgACggCCAgTgAggggCTTAAACTgggACA	586
	下游 CAggAAACAgCTATgACCCCAACAgTATCCCACCACCA	

#### 1.2.4 变异命名和致病性分析

变异的命名参照人类基因组变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)基因变异命名规则<sup>[13]</sup>,并通过检索 HGMD(<http://www.hgmd.org>)和 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>)数据库以明确变异是否为已报道过的变异。参照美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南<sup>[14]</sup>对变异进行致病性评估。

身高 130 cm (SD = -5.62),上部量 64 cm,下部量 66 cm;头相对较大,三角脸,尖下巴,裂向下斜,眼距宽,鼻尖肥厚,厚嘴唇,人中长,脖颈短;无脊柱前、后凸现象;四肢肌张力正常,手掌、足底正常。实验室检查:血常规、尿常规、大便常规正常;肝、肾功能正常。智力正常,有高等教育经历。先证者 15 岁月经初潮,月经不规律;已育有一子,足月剖宫产,身高 50 cm,体质量 2.9 kg,各项发育指标正常;先证者孕 18 周时于我院行产前诊断。家系分析:父母非近亲结婚,否认异常孕产史和致畸物质接触史;父母临床表型未见异常,父亲身高 175 cm,母亲身高 164 cm,育有一女一子,出生时均出现先天性髋关节脱位,经治疗,预后良好;除身材矮小外,无其他异常;先证者弟弟身高 150 cm(SD = -3.76),足月顺产,出生体质量 2.6 kg,已育有一子,健康。系谱图见图 1A。

## 2 结果

### 2.1 两个家系临床资料分析

家系 1 先证者,女,40 岁,系 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>,足月顺产,出生体质量 2.0 kg;否认缺氧窒息史;出生时先天性髋关节脱位,经治疗,预后良好。体格检查:神志清楚,

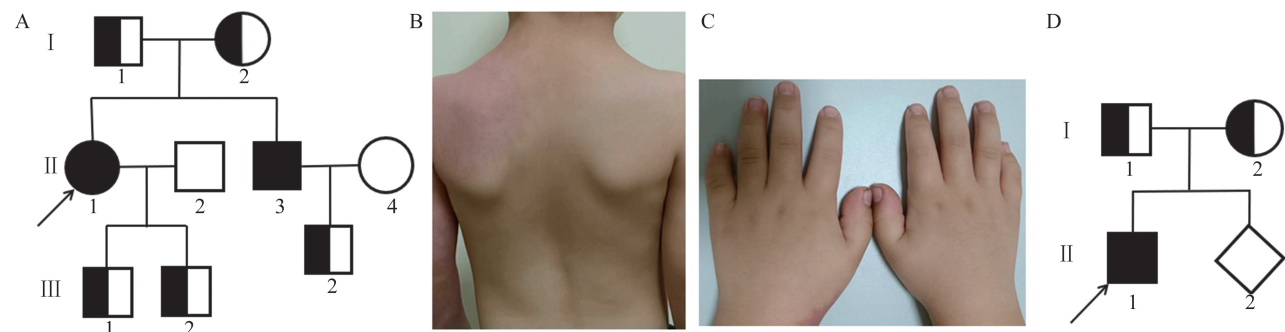


图 1 2 个家系的系谱图和家系 2 先证者的部分特征图

A:家系 1 系谱图;B、C:家系 2 先证者部分特征图;D:家系 2 系谱图。注:2 个家系中的先证者(II 1)均为第 2 代第 2 个成员。

Figure 1 Pedigree diagrams of two Chinese pedigrees and partial characteristics of the proband in pedigree 2

A: Pedigree diagram of pedigree 1; B, C: Partial characteristics of the proband in pedigree 2; D: Pedigree diagram of pedigree 2. Note: The probands (II 1) in both pedigrees were the second member of the second generation.

家系 2 先证者,男,4 周岁 7 个月,系 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>,足月顺产,出生体质量 2.4 kg,身高 40 cm;出生后喂养困

难,生长缓慢。体格检查:神志清,身高 85 cm (SD = -5.68),体质量 10.5 kg;头相对较大,三角脸,

尖下巴,眼距宽,朝天鼻,人中长,大耳朵、低耳位;脊柱侧弯,翼状肩胛骨(图1B);双侧斜指,第五指短(图1C),四肢肌张力正常,手掌、足底正常。智力正常。家系分析:父母体健,非近亲结婚,否认致畸物质接触史;父母临床表型未见异常,父亲身高170 cm,母亲身高151 cm;母亲G<sub>2</sub> 18周超声检查提示胎儿股骨、肱骨短,遂引产;G<sub>3</sub> 在20<sup>+</sup>周时于我院行产前诊断。系谱图见图1D。

## 2.2 基因测序结果

家系1中,WES结果经初步筛选,发现先证者的两个基因携带有临床意义的变异:*EVC2* c.1195C>T (p.R399\*)和*CUL7* c.4333C>T (p.R1445\*)、c.3291\_3294del (p.H1098Cfs\*42)。经解读,与*EVC2* 基因变异相关的疾病有Ellis-van Creveld综合征和Weyers面骨发育异常,Sanger测序验证该变异遗传自杂合的母亲;Weyers面骨发育异常呈常染色体显性遗传,而母亲表型正常,排除了其致病的可能性;Ellis-van Creveld综合征是一种常染色体隐性遗传病,目前已在多例Ellis-van Creveld综合征患者中检测到p.R399\*变异为纯合或复合杂合状态,而先证者和母亲仅为该致病变异的携带者,通常不表现出临床症状,因此,排除*EVC2* 变异位点对本家系成员致病的可能性。*CUL7* 基因变异位点经Sanger测序验证,发现先证者的c.4333C>T位于第23外显子上,遗传自先证者父亲,母亲未携带该变异;而第17外显子上的杂合变异c.3291\_3294del为移码变异,遗传自先证者母亲,父亲未携带该变异。先证者弟弟携带相同的变异位点。产前基因检测结果提示胎儿仅携带c.4333C>T杂合变异(图2)。

家系2测序结果提示,先证者携带*CUL7* 基因c.3823del和c.758del复合杂合变异。C.3823del杂合变异位于第21外显子,遗传自母亲,而c.758del杂合变异位于第4外显子上,遗传自父亲。母亲产前基因检测结果提示其未出生的胎儿为c.758del杂合变异携带者(图3)。

## 2.3 基因变异的致病性分析

根据ACMG分类标准与指南,家系1中*CUL7* 基因两个变异位点c.4333C>T和c.3291\_3294del均被评为致病性变异(PVS1\_VeryStrong+PM3+PM2\_Supporting+PP1)。评级依据如下:c.4333C>T为无义变异,即p.R1445\*,导致蛋白编码提前终止;c.3291\_3294del为移码突变,导致编码蛋白截断表达,即p.H1098Cfs\*42,蛋白功能可能丧失(PVS1\_VeryStrong);前者已在3个近亲家系中检测到纯合突变<sup>[15]</sup>,后者在隐性遗传病中反式位置上检测到致

病性变异(PM3);c.4333C>T在ClinVar及HGMD数据库收录为致病性变异,在正常参考人群基因数据库中频率较低(等位基因频率ExAC:0.00005787,1000 Genomes:0.000199681,gnomAD:0.00003583),c.3291\_3294del变异位点经检索1000 Genomes、ExAC、ClinVar、HGMD等数据库,未见该变异的收录,为新变异(PM2\_Supporting);经家系分析,先证者携带的变异遗传自父亲和母亲,先证者弟弟携带相同的变异并具有相似的临床表型,即该变异在家系中与疾病呈共分离关系(PP1)。

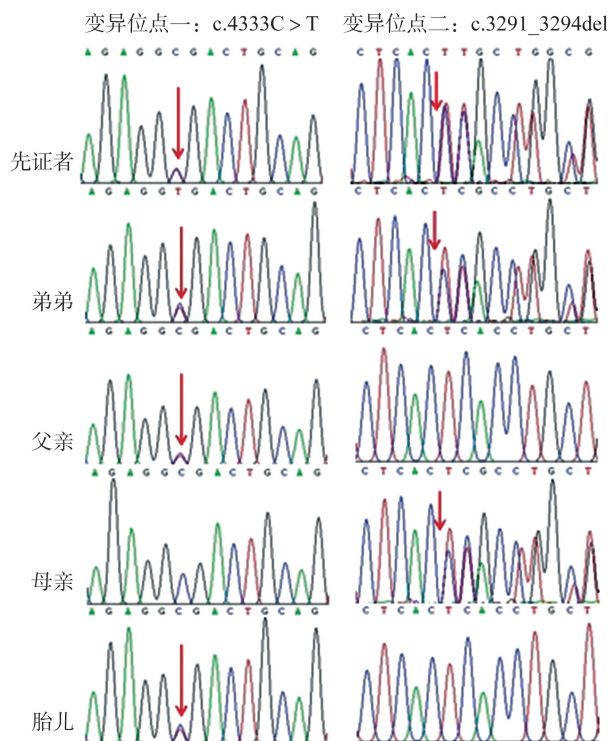


图2 家系1的Sanger测序图(箭头指突变峰)先证者和弟弟均携带*CUL7* c.4333C>T和c.3291\_3294del复合杂合变异,c.4333C>T遗传自父亲,c.3291\_3294del遗传自母亲,胎儿携带杂合变异位点之一c.4333C>T。

Figure 2 Sanger sequencing map for pedigree 1 (The arrows indicated the mutant peaks)

Both the proband and her brother carried compound heterozygous variants of *CUL7* gene: c.4333C>T and c.3291\_3294del, inherited from father and mother respectively. Prenatal genetic test indicated the fetus was the carrier of c.4333C>T variant.

在家系2中,*CUL7* 基因c.3823del变异为移码变异,可能导致多肽链合成提前终止,对基因功能造成影响,给予PVS1证据;该变异未被gnomAD等数据库收入,给予PM2\_P证据;该变异的反式位置上检测到疑似致病变异,给予PM3证据。根据ACMG指南,该变异判读为致病性变异(PVS1+PM2\_P+PM3);而c.758del(p.L253Rfs\*2)变异为移码变异,可能导致多肽链合成提前终止,对基因功能造成影

响,给予 PVS1 证据;该变异未被 gnomAD 等数据库收入,给予 PM2\_P 证据,该变异判读为疑似致病性变异(PVS1+PM2\_P)。

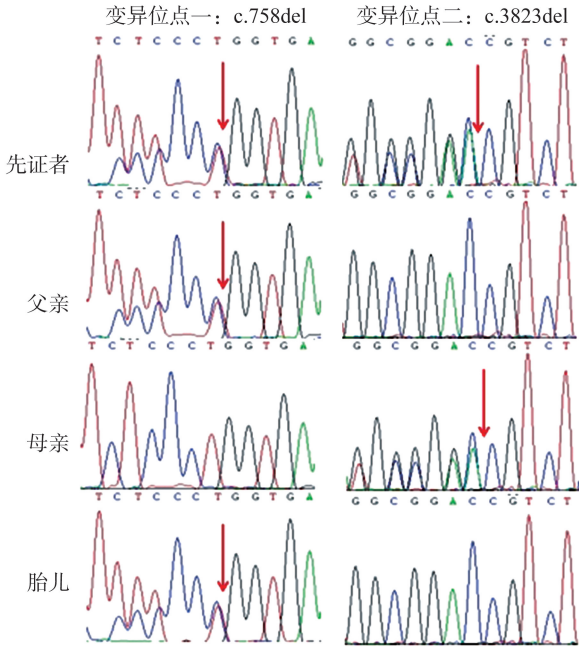


图3 家系2的 Sanger 测序图(箭头指突变峰)  
先证者携带 *CUL7* 基因 c.3823del 和 c.758del 复合杂合变异,c.3823del 遗传自母亲,c.758del 遗传自父亲,未出生的胎儿为 c.758del 杂合变异携带者。

Figure 3 Sanger sequencing map for pedigree 2 (The arrows indicated the mutant peaks).

The proband carried compound heterozygous variants of *CUL7* gene: c.3823del and c.758del, inherited from mother and father respectively. Unborn fetus was the carrier of c.758del variant.

### 3 讨论

3-M 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病。患者通常有明显的身材矮小、原始生长发育迟缓、头围增大、面容异常和轻微骨骼变化等特征<sup>[16]</sup>,一般智力水平和内分泌功能正常。目前,该病涉及 3 个主要致病基因: *CUL7*、*OBSL1* 和 *CCDC8*。研究发现,这 3 个基因以互斥的方式发生变异,并组成一个复合体,参与维持微管动力学和基因组的稳定性<sup>[17]</sup>。这种疾病在儿童时期不易被发现,典型面部特征往往直到青春期才出现,如长而窄的头、宽阔突出的前额、鼻尖肥厚、三角脸、尖下巴、长人中、厚嘴唇等,且随着年龄的增长变得更加突出,但一些临床表型并非 3-M 综合征所独有<sup>[18-19]</sup>,有研究发现,银罗素综合征(Silver russell syndrome, SRS)、雅库特身材矮小综合征(Yakutier short statuer syndrome, Yakuts)和 Le Merrer 综合征具有与 3-M 综

合征相似的临床表型<sup>[20-21]</sup>。因此,该病的诊断需结合临床特征和基因检测结果。

本研究应用 WES 对 2 个家系行遗传学检测,发现了 *CUL7* 基因两个不同的复合杂合变异,即家系 1 的 c.4333C>T (p.R1445\*)、c.3291\_3294del (p.H1098Cfs\*42) 和家系 2 的 c.3823del (p.R1275Vfs\*34) 和 c.758del (p.L253Rfs\*2)。虽然无法评估来自两个异常等位基因的转录本,但携带上述 *CUL7* 复合杂合变异的先证者呈现出 3-M 综合征典型的临床表现,如身材矮小、三角脸、额头突出、鼻尖肥厚、人中长、饱满的嘴唇等,推测该复合杂合变异导致的蛋白功能丧失,扰乱了有丝分裂和胞质分裂过程,导致 3-M 综合征表型。结合数据库及相关文献,初步确定 *CUL7* 基因变异是这两个家系 3-M 综合征表型的主效基因。

*CUL7* 基因定位于 6p21.1,包含 27 个外显子 (Gene ID: 9820, 2024-03-05 更新),可编码产生 1 698 个氨基酸的 *CUL7* 蛋白<sup>[22]</sup>,亦可称作 p185 或者 p193。*CUL7* 蛋白是 Cullin 家族成员之一,但在结构上与其他 Cullin 家族成员有明显的差异。除 C 末端 Cullin 家族蛋白高保守的 Cullin 同源结构域外,*CUL7* 蛋白还包含 APC 结构和 DOC1 结构域 (图 4),独特的结构决定了其不能与 S 期激酶相关蛋白 1 (S-phase kinase-associated protein 1, Skp1) 直接结合,而只能通过 DOC1 结构域和 Cullin 结构域与 Skp1-Fbxw8 异源二聚体和锌指蛋白 ROC1 结合,组装 SCF (Skp1-Cullin-Fbxw8) 类 E3 泛素连接酶复合体,促进胞浆蛋白质降解而参与有丝分裂和胞质分裂等重要生命活动<sup>[17]</sup>。本研究在 2 个家系中发现了 4 个 *CUL7* 基因变异位点,其中 3 个位于 Cullin 结构域 (图 4),导致 *CUL7* 蛋白截短表达,蛋白功能可能失调,Cullin 作为 E3 泛素连接酶复合体的关键支架蛋白,其功能异常将严重影响靶向蛋白的泛素化降解过程<sup>[23]</sup>,泛素化作用缺失可能是 3-M 综合征的主要病理机制。家系 2 中 p.L253Rfs\*2 位于 *CUL7* 蛋白的 N 端 (图 4),蛋白编码中早期移码变异对蛋白稳定性的影响较大。*CUL7* 基因变异与 3-M 综合征病症的相关性于 2005 年首次确定<sup>[24]</sup>,截至 2023 年 10 月,笔者通过 HGMD 查询到 98 个 *CUL7* 基因变异,包括替换、缺失、插入、重复、缺失插入和内含子碱基变异,导致编码蛋白产生不同的遗传表现形式,即无义变异、错义变异、移码变异和内含子变异 4 种类型,分别占总变异的 27.55%、28.57%、32.65% 和 11.22%。这些变异位点跨越整个基因区,约 37% 的变异定位于 Cullin 结构

域(不包括内含子变异),其中,移码变异和无义变异占72%,导致了编码蛋白提前终止,蛋白功能部分或完全丧失。本研究家系1中所发现遗传自父亲的无义变异位点 c.4333C>T(p.R1445\*)位于 Cullin 结构域内,导致保守的 Cullin 结构域破坏;该变异位点已在3个近亲家系中鉴定到纯合变异<sup>[15]</sup>,但我国

人群中尚未见文献报道;而遗传自母亲的 c.3291\_3294del(p.H1098Cfs\*42)以及家系2中 c.3823del(p.R1275Vfs\*34)和 c.758del(p.L253Rfs\*2)均为新变异,其移码变异导致编码蛋白截断表达,蛋白功能可能丧失。

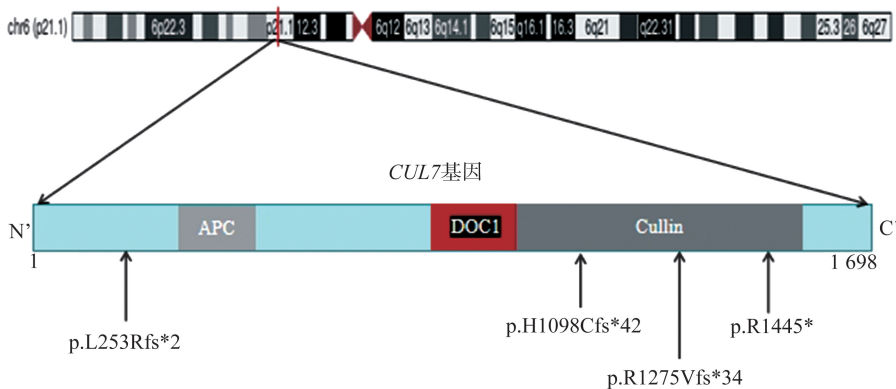


图4 CUL7 基因结构及2个家系中变异位点示意图

Figure 4 Diagram of CUL7 gene structure and mutation loci in two pedigrees

3-M 综合征患者中没有明显的基因型和表型的相关性<sup>[11]</sup>。在同一个家庭中,骨骼变化和生长模式也是可变的<sup>[25]</sup>,有研究报告提出,3-M 综合征的骨骼特征(如相对较高的椎骨和细长的长骨)会因患者的发育年龄和运动功能而异<sup>[26]</sup>。遗憾的是,本研究中两个家系成员因身体原因否认影像学检查的建议,其骨骼发育情况未知。

总之,本研究应用 WES、Sanger 测序技术鉴定了2个3-M 综合征家系,携带不同的复合杂合变异,家系患者有典型的临床特征。新变异位点的发现扩展了 CUL7 变异谱,并为遗传咨询和产前诊断提供了依据。

## 参考文献:

[1] Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, et al. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism [J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1975, 11(5): 39-47.

[2] 张亚男, 皮亚雷, 阎雪, 等. 3M 综合征家系报道及临床分析[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(4): 464-466.

[3] 刘晓英, 汪希珂, 周浩, 等. 3M 综合征 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(12): 906-908.

LIU Xiaoying, WANG Xike, ZHOU Hao, et al. 3M syndrome: a case report and literature review[J]. J Clin Pediatr, 2017, 35(12): 906-908.

[4] 张晓, 邓巍, 张婧. 3M 综合征 2 型新基因突变位点 1 例及文献复习[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(3): 449-452.

ZHANG Xiao, DENG Wei, ZHANG Jing. 3M syndrome

type 2: a novel mutation in OBSLI in a patient and literature review [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2019, 40(3): 449-452.

[5] Hu L, Wang XK, Jin TT, et al. Identification of two CUL7 variants in two Chinese families with 3-M syndrome by whole-exome sequencing[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(7): e23265. doi:10.1002/jcla.23265.

[6] 黄燕茹, 梅利斌, 张剑, 等. 一例 3-M 综合征患者的临床及分子遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(12): 1237-1240.

HUANG Yanru, MEI Libin, ZHANG Jian, et al. Clinical and molecular genetic analysis of a patient with 3-M syndrome [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2021, 38(12): 1237-1240.

[7] 庄娇容, 蔡少华, 林茂增, 等. 3M 综合征并生长激素治疗一例[J]. 新医学, 2021, 52(4): 293-295.

ZHUANG Jiaorong, CAI Shaohua, LIN Maozeng, et al. A case of 3-M syndrome treated with growth hormone therapy [J]. New Medicine, 2021, 52(4): 293-295.

[8] Huber C, Dias-Santagata D, Glaser A, et al. Identification of mutations in CUL7 in 3-M syndrome [J]. Nat Genet, 2005, 37(10): 1119-1124.

[9] Hanson D, Murray PG, Sud A, et al. The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1 [J]. Am J Hum Genet, 2009, 84(6): 801-806.

[10] Hanson D, Murray PG, O'Sullivan J, et al. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth [J]. Am J

- Hum Genet, 2011, 89(1): 148-153.
- [11] Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(1): 143-151.
- [12] Hanson D, Murray PG, Coulson T, et al. Mutation in CUL7, OBSL1 and CCDC8 in 3-M syndrome lead to disordered growth factor signalling[J]. J Mol Endocrinol, 2012, 49(3): 267-275.
- [13] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学:生命科学, 2017, 47(6): 668-688. WANG Qiuju, SHEN Yiping, WU Lingqian, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants [J]. Scientia Sinica(Vitae), 2017, 47(6): 668-688.
- [14] Simsek-Kiper PO, Taskiran E, Kosukcu C, et al. Further expanding the mutational spectrum and investigation of genotype-phenotype correlation in 3M syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(7): 1157-1172.
- [15] Huber C, Delezoide AL, Guimiot F, et al. A large-scale mutation search reveals genetic heterogeneity in 3M syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(3): 395-400.
- [16] Meazza C, Lausch E, Pagani S, et al. 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18-year follow-up of a patient [J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 21. doi:10.1186/1824-7288-39-21.
- [17] Yan J, Yan F, Li Z, et al. The 3M complex maintains microtubule and genome integrity[J]. Mol Cell, 2014, 54(5): 791-804.
- [18] Hanson D, Murray PG, Black GC, et al. The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway[J]. Horm Res Paediatr, 2011, 76(6): 369-378.
- [19] Holder-Espinasse M, Irving M, Cormier-Daire V. Clinical utility gene card for: 3-M syndrome - update 2013 [J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(4): 572-572.
- [20] Akawi NA, Ali BR, Hamamy H, et al. Is autosomal recessive Silver-Russel syndrome a separate entity or is it part of the 3-M syndrome spectrum [J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(6): 1236-1245.
- [21] Maksimova N, Hara K, Miyashia A, et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia[J]. J Med Genet, 2007, 44(12): 772-778.
- [22] Dias DC, Dolios G, Wang R, et al. CUL7: A DOC domain-containing cullin selectively binds Skp1.Fbx29 to form an SCF-like complex [J]. Proc Natl Acad Sci, 2002, 99(26): 16601-16606.
- [23] Petroski MD, Deshaies RJ. Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(1): 9-20.
- [24] Huber C, Dias-Santagata D, Glaser A, et al. Identification of mutations in CUL7 in 3-M syndrome [J]. Nat Genet, 2005, 37(10): 1119-1124.
- [25] Al-Dosari MS, Al-Shammari M, Shaheen R, et al. 3M syndrome: an easily recognizable yet underdiagnosed cause of proportionate short stature[J]. J Pediatr, 2012, 161(1): 139-145.
- [26] Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, et al. Novel CUL7 biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome[J]. Hum Genome Var, 2020, 7: 1. doi: 10.1038/s41439-020-0090-6.

(编辑:张彩凤)