

1 例甲状旁腺功能减退症的临床特征及遗传学特征分析

张雪松, 刘建丽

作者单位: 063000 河北 唐山, 唐山市妇幼保健院小儿内分泌科

作者简介: 张雪松(1987—), 女, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 小儿内分泌疾病的诊治

通信作者: 刘建丽, E-mail: 313184711@qq.com

【摘要】 回顾性分析唐山市妇幼保健院小儿内分泌科收治的 1 例甲状旁腺功能减退症患儿的临床资料、实验室检查及基因诊断结果。患儿, 男, 11 岁, 由“无热抽搐 1 个月”来诊, 实验室检查可见低钙血症、甲状旁腺素减低、心电图 Q-T 间期延长、颅内钙化, 诊断甲状旁腺功能减退症明确, 全外显子检测结果显示 *TBX1* 基因: c. 1009G>A(错义变异、新生变异), 结合临床表现考虑为致病基因。儿童甲状旁腺功能减退症常表现为惊厥、手足搐搦, 并因遗传学病因不同而伴随相应的症状, 基因检测不仅有利于精准的遗传学病因诊断, 还有助于深入认识临床表型与基因型的对应关系, 提高临床医生对该疾病的认识。

【关键词】 甲状旁腺功能减退症; *TBX1* 基因; 心脏; 神经系统; 咽喉发育; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.03.012

【中图分类号】 R725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)03-0238-05

Analysis of the clinical and genetic characteristics of a case of hypoparathyroidism ZHANG Xuesong, LIU Jianli. Department of Pediatric Endocrinology, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan 063000, China

【Abstract】 The clinical data, laboratory examination and genetic diagnosis results of a case of hypoparathyroidism were retrospectively analyzed, who was admitted to the Department of Pediatric Endocrinology of Tangshan maternal and Child Health Care Hospital. The child, male, aged 11 years, visited the pediatrician due to "convulsions without fever for 1 month". Laboratory examination showed hypocalcemia, decreased PTH, prolonged Q-T interval and intracranial calcification, and the diagnosis of hypoparathyroidism was confirmed. The results of whole exome sequencing showed *TBX1* gene: c. 1009G>A (missense variant, novel variant), which was considered as a pathogenic gene based on clinical manifestation. Children with hypoparathyroidism often present convulsion and tetany, often accompanied by the corresponding symptoms because of the different genetic causes. Genetic detection not only benefits the accurate diagnosis of genetic causes, but also helps to further understand the relationship between clinical phenotype and genotype, thus improving the understanding of the disease in clinicians.

[10] 张育才, 孙汀. 儿童肺炎支原体相关凝血功能障碍与血栓形成[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 16-19.

[11] 段蒙新, 赵洋子, 崇巍. 凝血/纤溶指标评估急诊社区获得性肺炎病情的研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(9): 848-851.

[12] Liu J, He R, Wu R, et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated thrombosis at Beijing Children's Hospital[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 51.

[13] 汪文君, 程燕. D-二聚体联合血栓弹力图对重症肺炎患者弥散性血管内凝血前状态的诊断价值及临床意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(1): 59-63.

[14] 郭教群, 卢运生, 焦斌. D-二聚体、血小板计数、凝血酶原时间对重症肺炎患者预后的评估价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2516-2521.

[15] 李君. 重症肺炎合并脓毒血症患儿的凝血功能状况及严重程度分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(2): 367-369.

[16] 袁静, 陈庆仪, 杨好贤, 等. 含凝血功能五项 Nomogram 预测模型预测重症肺炎支原体肺炎患儿预后的效果研究[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(3): 90-94.

[17] 汪受传, 艾军, 杨燕, 等. 基于关联规则的小儿肺炎热郁痰瘀相关病机分析[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2): 97-101.

[18] 李小贝, 王雪峰. 王雪峰教授从痰论治小儿迁延性肺炎经验总结[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(24): 99-100.

[19] 何心如, 吉训超. “热毒血瘀”与儿童肺炎支原体肺炎的相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(12): 2762-2767.

【Keywords】 Hypoparathyroidism; *TBX1*; Heart; Nervous system; Pharynx and alate development; Child

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism, HP)是各种原因导致甲状旁腺功能受损,造成甲状旁腺激素缺乏或效应不足,以低钙血症、高磷血症为主要实验室改变,临床症状主要为低钙血症引起的神经肌肉兴奋性增高为特征,如肢体的麻木和刺痛感、手足搐搦,严重时可出现惊厥发作、支气管痉挛、喉痉挛等危及生命^[1-2]。

TBX1 基因属于 T-box 家族,其在整个胚胎发育过程中发挥着重要作用,该基因异常可能影响诸多组织的发育,如面部、骨骼、心脏、甲状旁腺等。

本文报道以 *TBX1* 基因突变所致 HP 1 例,分析其基因结果及患者临床表型之间的关系,以提高临床医师对该疾病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

患儿男,11岁,2022年6月21日初诊。主因无热抽搐1个月收入我院。主要表现为清醒时情绪激动时出现意识不完全、双眼斜视、左侧肢体痉挛、僵硬,左手搐搦,右侧肢体能活动,持续30s左右自行缓解,缓解后活动如常,一日发作数次或10余次,伴尿失禁,无大便失禁,发作不伴发热。

既往:4年前患儿曾有手足搐搦发作,当地诊所予钙剂治疗后很快缓解(具体情况家长未能提供)。患儿平时无反复呼吸道感染病史,无颈部手术史。

患儿为G2P2,足月剖宫产,生后母乳喂养,生长发育史正常,目前学习中等,言语较含混不清。

父母非近亲结婚,均45岁,体健。其兄22岁,体健,无相关疾病家族史。

1.2 体格检查

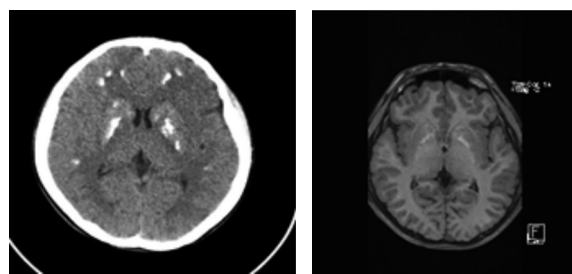
体温36.4℃,呼吸20次/分,脉搏90次/分,血压90/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高148 cm ($P_{50\sim75}$),体质量34 kg ($P_{10\sim25}$),全身皮肤无皮疹,未见牛奶咖啡斑及色素沉着,眼距略宽,眼裂上斜,鼻尖圆钝,人中长,口唇红润,心肺腹及神经系统查体无阳性体征。见图1。



图1 HP 患儿面部特征

1.3 实验室、影像学及其他检查结果

影像学检查结果见图2。



a:头颅CT

b:头颅MRI

图2 HP 患儿头颅 CT 及 MRI

实验室检查结果见表1。

1.4 诊疗经过

依据患儿无热抽搐病史,血钙降低,血磷升高,碱性磷酸酶正常,颅脑 CT 提示两侧基底节区及两侧额颞顶叶见多发条片状钙化灶,甲状旁腺素降低,0.67 pmol/L,诊断 HP 明确。

患儿入院后抽搐发作2次,形式及时间同前,间断予10%葡萄糖酸钙10 mL+5%葡萄糖10 mL 静脉注射1 mL/min,以提升血钙治疗。

随后予口服碳酸钙 D₃ 片(钙元素起始剂量约50 mg/(kg·d),逐渐增至约70 mg/(kg·d)和骨化三醇(每次0.25 μg,每日2次)对症治疗,患者未再出现抽搐发作。共住院11 d,复查总钙1.81 mmol/L,游离钙0.72 mmol/L,较前好转,复查心电图未见 Q-T 间期延长,自动出院。19 d 后来院复查:总钙2.10 mmol/L,游离钙0.83 mmol/L。

1.5 基因分析

本研究经唐山市妇幼保健院医学伦理委员会审核通过(批号:2024-001-01),且在研究对象及家属知情同意的情况下,采集研究对象静脉血4 mL,其父母各2 mL,置于含乙二胺四乙酸抗凝试管中,送往北京康旭医学检验所进行全外显子的检测。利用 Agilent Sure Select 方法外显子捕获,Illumina 测序平台进行高通量测序,使用 ANNOVAR (v2016-02-01) 注释变异在基因和转录本中的位置。结果:第22号染色体第8外显子区 c.1009G>A(p. Asp337Asn),为新生、错义变异,患儿母亲、父亲未发现变异,见表2和图3。

2 讨论

HP 主要特征是低钙血症、高磷血症以及甲状旁腺激素的减少,因神经肌肉兴奋性增高,往往以手足搐搦、抽搐为首发症状,容易误诊^[3]。HP 临床少见,

表 1 部分辅助检查结果

辅助检查	指标	结果	辅助检查	指标	结果
尿常规	pH	6.5	免疫球蛋白	IgG(g/L)	8.448
	比重	1.017		IgM(g/L)	0.742
	尿糖	(-)		IgA(g/L)	1.209
	尿酮体	(-)		C3(g/L)	0.823
血常规	血红蛋白(g/L)	126.5		C4(g/L)	0.138
	白细胞($\times 10^9/L$)	4.06	甲状腺功能	促甲状腺激素(mIU/L)	2.74
	血小板($\times 10^9/L$)	302		游离甲状腺素(pmol/L)	13.85
生化检查	谷丙转氨酶(U/L)	14.0		游离三碘甲状腺原氨酸(pmol/L)	7
	总蛋白(g/L)	66.8	抗甲状腺球蛋白抗体(IU/mL)	0	
	白蛋白(g/L)	47.8	抗甲状腺过氧化物酶抗体(IU/mL)	0.6	
	碱性磷酸酶(U/L)	375	自身免疫抗体	(-)	
	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	48	甲状旁腺激素(pmol/L)	0.67 ↓	
	尿素氮(mmol/L)	3.66	25 羟维生素 D($\mu\text{g/L}$)	28.7	
	肌酸激酶(U/L)	957 ↑	心电图	窦性心动过缓伴不齐, ST-T 改变(ST 段平直延长达 0.22 s, T 波双支对称基底部狭窄), Q-T 间期延长	
	肌酸激酶同工酶(U/L)	65 ↑	心脏彩超	心内结构及血流未见异常	
电解质	血糖(mmol/L)	5.3	脑电图	正常范围儿童清醒期脑电图	
	钠(mmol/L)	142	腹部彩超	肝胆脾胰双肾未见异常	
	钾(mmol/L)	4.1	泌尿系彩超	双肾、输尿管、膀胱未见异常	
	钙(mmol/L)	1.47 ↓	左腕关节 X 射线正位片	左侧腕骨骨质结构未见异常, 骨龄约 11 岁	
	磷(mmol/L)	3.88 ↑	头颅 CT	两侧基底节区及两侧额颞顶叶见多发条片状钙化灶	
	游离钙(mmol/L)	0.49 ↓	头颅 MRI	两侧基底节区见对称性小片状 T1、T2 及 FLAIR 稍高信号	
	镁(mmol/L)	0.87	眼科	眼科查视力 5.0/5.0, 双角膜透明, 前房不深, 瞳孔正常, 晶体正常, 眼底未见明显异常, 眼压: 右 17 mmHg, 左 18 mmHg	
	血脂	总胆固醇(mmol/L)	4.14	五官科	耳镜示双耳通畅, 双耳鼓膜标志可, 双耳均通过听力筛查
	甘油三酯(mmol/L)	0.89			
	血氨($\mu\text{mol/L}$)	38			
	血同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	7.2			

表 2 变异情况分析

染色体位置	核苷酸变化	氨基酸变化	外显子/内含子	变异类型	变异分类	ACNG 评级	父亲	母亲
chr22:19753525	C. 1009G>A	P. ASp337Asn	Exon8	杂合	错义变异	疑似致病	未发现变异	未发现变异

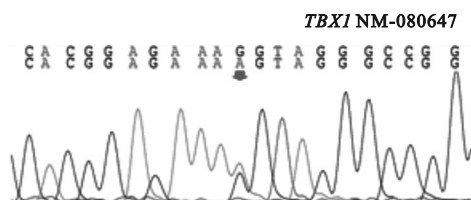


图 3 HP 患儿基因测序图

我国目前缺少其流行病学数据, 较少国家有患病率的报道, 2013 年丹麦、美国报道的患病率为 (22~37)/100 000^[4-5], 2015 年李玲等^[6] 报道国内发病率为 (0.55~0.88)/100 万, 平均为 0.73/10 万。病因主要有甲状腺手术后、放射性损伤、肿瘤浸润疾病、免疫损伤等。Wang 等^[7] 使用靶向目标序列的二代测序技术分析了目前国内单中心、最大样本量的儿童、青少年 HP 患者的致病基因(173 例), 发现 48 例患者存

在致病性突变。宋福英等^[8] 对 13 例原发性 HP 患儿进行基因检测, 阳性结果 7 例, 故儿童及青少年 HP 起病的主要致病因素是先天或者遗传缺陷。

本例患者为学龄期男童, 面容较特殊, 且无甲状腺疾病及颈部手术史, 无毒物及射线接触史, 存在低钙血症的相关症状: 间断抽搐发作, 辅助检查示血 Ca 和甲状旁腺素降低, 双侧基底节钙化, 诊断符合 HP。于我院就诊时除言语较为含混外, 无明确 HP 外多系统受累表现, 经基因检测及生物信息学分析, 发现一个新的 TBX1 基因点突变 c. 1009G>A (p. Asp337Asn), 可能是导致该患儿出现相应临床表现的主要原因。针对该患儿存在的临床表现、异常检查及基因结果讨论如下。

2.1 关于心脏

血钙在心室肌细胞动作电位 2 期(平台期)的形

成中占重要作用,钙缺乏时,心电图可出现 Q-T 间期延长、非特异性 T 波改变。Newman 等^[9]报道的对低钙血症及心功能异常之间关系回顾性研究发现(病因为 HP 者占 83%),47 例患者中有 18 例存在 Q-T 间期延长,血钙水平和 Q-T 间期延长程度显著负相关。本患儿在应用钙剂及活性维生素 D 治疗后血钙逐步回升,监测心电图亦恢复正常。除对心脏传导产生影响,另有研究显示,低钙血症时还可对心脏的结构和功能产生影响,当细胞外 Ca^{2+} 浓度下降时,可出现左心扩大、心室室壁运动减退、左心室收缩功能下降和急性心功能不全^[10]。

DiGeorge 综合征通常由 22q11.2 微缺失引起,其临床特点包括心脏畸形、咽腭部发育异常、发育迟缓、免疫力低下等,其中约 50%~60% 的患者并发 HP^[11]。TBX1 基因定位于 22q11.2,以剂量依赖的方式影响到心脏发育,随 TBX1 表达量降低,心脏畸形从单纯室间隔缺损到严重心脏圆锥动脉干畸形,表型严重度及外显率均逐渐增加。TBX1 基因主要表达在小鼠胚胎咽内胚层、咽弓中胚层和第二生心区,小鼠 TBX1 基因缺失可导致心脏异常^[12]。但多个既往病例显示 TBX1 不同位点突变导致的患者心脏表型不一(存在或不存在心脏流出道异常),TBX1 编码区域的错义突变,如 F148Y 突变患者存在心脏结构异常,该突变发生在保守的 T-box 区(第 3~7 外显子),可能破坏了基因功能,如影响 DNA 的连接活性和二聚体作用,而另一错义突变 H194Q,与 F148Y 同样位于保守的 T-box 区,却未出现心脏结构异常^[13]。本病例患儿心脏彩超检查未发现心脏结构异常,考虑与 TBX1 基因异常(c.1009G>A;p. Asp337Asn),仅为错义突变,而非缺失突变有关,或者因该突变位点(第 8 外显子)为发生在 TBX1 非 T-box 区或存在其他修饰因子及上游调控基因有关。

2.2 关于神经系统

HP 主要表现为神经肌肉兴奋性升高,如手足搐搦、口周及肢端麻木,在血钙急速下降时,可出现癫痫样发作或喉痉挛,少数可出现癫痫持续状态^[14]。HP 影像学特征性表现主要是颅内钙化,典型的影像学改变通常是双侧基底节对称性钙化灶和脑内广泛分布的钙化灶。有文献显示普通人群颅内钙化发生率为 12.5%,非术后 HP 患者的颅内钙化发生率可高达 93%^[15]。Goswami 等^[16]研究发现,低钙血症病史每增加 1 年,基底节钙化风险增加 12%,有癫痫病史的患者基底节钙化是无癫痫病史患者的 4.1 倍。亦有学者报道有基底节钙化的 HP

患者出现帕金森综合征和肌张力障碍。

该患儿 HP 起病年龄为 11 岁,起病年龄偏大,无反复呼吸道感染、心脏畸形等其他 DiGeorge 综合征表现,但追问病史发现在幼时有手足搐搦。既往研究表明 DiGeorge 综合征患者多在婴幼儿期出现低钙血症,但有一部分患者可自发缓解^[17],其原因可能是由于残存的甲状旁腺细胞肥大以增加分泌甲状旁腺素弥补自身功能的不足^[18]。该患儿其起病偏晚的原因而之后的延迟发病可能是因为甲状旁腺素分泌水平不能满足青春期机体维持钙稳态的需求^[19]。TBX1 单倍剂量不足与成年小鼠的行为障碍和皮质发育不良相关^[20-21],在胚胎发生和发育过程中,TBX1 的缺失改变了皮质神经祖细胞的有丝分裂活性和分化,改变了皮质中谷氨酸能皮质投射神经元和 GABA 能中间神经元的数量和分布,表明 TBX1 是小鼠皮质发育所必需的^[21]。而在唐氏综合征 DS 小鼠模型的海马及其胚胎前脑的 TBX1 mRNA 的表达下降,提示 TBX1 可能与 DS 胎儿大脑发育迟缓和智力障碍有关^[22]。本患儿无智力受损、精神行为障碍等表现,基因检测存在 TBX1 基因的错义变异,提示点突变相较于单拷贝缺失可能对 TBX1 功能影响较小,未导致严重临床表型,与文献报道一致^[23],但其已存在双侧基底节钙化,在今后的随访过程中除需检测钙磷等指标,还需注意是否会出现其他神经系统症状。

2.3 关于咽腭发育

TBX1 在咽腭发育中也发挥了重要作用。Funato 等^[24]证明 TBX1 是次级腭突肌肉发育中基因表达所必需的。TBX1 影响与人腭裂相关的同源基因的表达,特别是在小鼠中发育腭突的肌球蛋白重链 3,伴肌动蛋白和 γ -氨基丁酸 A 型受体 β 亚基。TBX1 在早期小鼠胚胎头部区域的中层中表达,然后在咽器的内胚层、中胚层和远端外胚层中表达,故对咽器的发育十分重要^[25]。对因发音不清就诊于北京大学口腔医院唇腭裂中心的 76 例患者进行统计,应用 FISH 对 22q.11.2 位点 TBX1 进行检查,其中 44 例有阳性患者,该群患者口内均可见不同腭咽部畸形,畸形的形态构成比分别为先天性腭咽闭合不全 48%,腭隐裂 20%,单纯腭裂 32%^[26]。反思该患儿的诊疗过程,患儿 11 岁,言语较含混不清, TBX1 出现变异,亦可能存在某种腭咽部发育畸形,在今后的随访、治疗过程中还需继续关注。

3 结语

与成人 HP 的病因不同,儿童原发性 HP 病因常有基因异常,故全面的内分泌评估及基因检测有

利于尽早明确病因,制定更合理的治疗方案,提高患儿生存质量。本患儿初诊就诊于神经内科,病初拟诊“癫痫”,在发现顽固低钙血症且不能纠正后转入内分泌科就诊。故提高临床医生对 HP 的认识,尽量避免漏诊误诊十分重要。此外,患儿无相关家族史,本次基因检测显示为自发性突变,呈常染色体显性遗传,故其未来子女有 50% 的遗传可能性,及时且正确的诊断对遗传咨询有着重要意义。

参考文献

- [1] Marcucci G, Cianferotti L, Brandi ML. Clinical presentation and management of hypoparathyroidism[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(6): 927-939.
- [2] Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 7: 172.
- [3] 蔡文娟,李律秋,王先令,等. 甲状旁腺功能减退症误诊为癫痫 22 例临床资料分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(1): 26-30.
- [4] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(11): 2277-2285.
- [5] Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(12): 2570-2576.
- [6] 李玲,李健,于云莉,等. 特发性甲状旁腺功能减退症 1 例报道及文献回顾分析[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(3): 324-326.
- [7] Wang Y, Nie M, Wang O, et al. Genetic screening in a large Chinese cohort of childhood onset hypoparathyroidism by next-generation sequencing combined with TBX1-MLPA[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(12): 2254-2263.
- [8] 宋福英,杜牧,董倩,等. 儿童原发性甲状旁腺功能减退症临床表型与基因型分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 917-922.
- [9] Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(2): 199-205.
- [10] 王亚冰,王鸥,邢小平. 甲状旁腺功能减退症和假性甲状旁腺功能减退症心血管系统表现[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(2): 164-171.
- [11] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15071.
- [12] Guner-Ataman B, González-Rosa JM, Shah HN, et al. Failed progenitor specification underlies the cardiopharyngeal phenotypes in a zebrafish model of 22q11.2 deletion syndrome[J]. Cell Rep, 2018, 24(5): 1342-1354.
- [13] 周静怡,邱广蓉,孙开来. TBX1 基因的研究进展[J]. 国际遗

传学杂志, 2009, 32(4): 289-293.

- [14] Kamate M, Sharma K, Patil V. Prevalence of Hypocalcemia in Seizures in Infancy[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(4): 307-308.
- [15] 程少浩,苏艳军,程若川. 术后甲状旁腺功能减退症危害研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(9): 1049-1055.
- [16] Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2012, 77(2): 200-206.
- [17] Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome[J]. Horm Res, 2005, 63(6): 294-299.
- [18] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)[J]. Medicine(Baltimore), 2011, 90(1): 1-18.
- [19] Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(6): 757-765.
- [20] Paylor R, Glaser B, Mupo A, et al. TBX1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(20): 7729-7734.
- [21] Flore G, Cioffi S, Bilio M, et al. Cortical development requires mesodermal expression of TBX1, a gene haploinsufficient in 22q11.2 deletion syndrome[J]. Cereb Cortex, 2017, 27(3): 2210-2225.
- [22] Shimizu R, Ishihara K, Kawashita E, et al. Decrease in the T-box1 gene expression in embryonic brain and adult hippocampus of down syndrome mouse models[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 535: 87-92.
- [23] 姜悦,王亚冰,宋桢,等. DiGeorge 综合征相关甲状旁腺功能减退症临床特征与基因缺陷的单中心研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(1): 6-15.
- [24] Funato N, Yanagisawa H. Deletion of the T-box transcription factor gene, TBX1, in mice induces differential expression of genes associated with cleft palate in humans[J]. Arch Oral Biol, 2018, 95: 149-155.
- [25] Hasten E, Morrow BE. TBX1 and Foxi3 genetically interact in the pharyngeal pouch endoderm in a mouse model for 22q11.2 deletion syndrome[J]. PLoS Genet, 2019, 15(8): e1008301.
- [26] 董丽佳,周侠,马莲. 中国人 22q11.2 缺失综合征腭咽部形态类型的研究[C]//第十三次全国口腔颌面外科学术会议暨中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会成立 30 周年论文集, 2016: 560.

(收稿日期: 2023-09-25)