

· 论著 · 罕见病研究 ·

3例NPR2基因变异相关矮小症临床分析及3种变异体外功能验证*

张淑颖 连 群 蔡丽华 王辰璐 许珊珊*

厦门大学附属第一医院儿科(福建 厦门 361003)

【摘要】目的 厦门大学附属第一医院发现3例NPR2基因变异伴骨骼畸形的矮小患儿,拟通过国内外文献报道、生信分析及体外功能验证,对NPR2基因变异所致矮小患者的临床表现、治疗及可能致病的机制进行分析。**方法** 通过医院HIS系统对患者的临床资料进行收集汇总。对NPR2基因变异体进行软件功能预测。用慢病毒转染293T细胞构建野生型及3种变异型稳定转染细胞。用酶联免疫分析方法测定cGMP水平。用蛋白印迹方法测定NPRB蛋白表达量。**结果** 报道了2位携带NPR2基因p.R787W杂合变异的特发性矮小患者及1位NPR2基因p.E906G及p.R976H复合杂合变异的Maroteaux型肢端肢中发育不全(AMDM)患者,该2种变异均为新变异,尚未被文献报道。3名患者由不同程度的骨骼畸形。体外功能验证结果:与野生型细胞相比,3种变异型细胞cGMP水平均下降,差异具有统计学意义,其NPRB蛋白表达量无统计学差异。**结论** 对严重身材矮小且伴有骨骼畸形的患者,应进行基因检测寻找其遗传病因。NPR2基因变异导致矮小的机制尚不明确,仍需进一步探索。

【关键词】 NPR2基因; NPRB蛋白; 基因变异; 身材矮小; Maroteaux型肢端肢中发育不全; 特发性矮小

【中图分类号】 R394.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 福建省自然科学基金项目青年创新项目(2020J05295)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.9.001

Clinical Characterization of Short Stature Due to NPR2 Gene Variants and Functional Verification of Three Variants in Vitro*

ZHANG Shu-ying, LIAN Qun, CAI Li-hua, WANG Chen-lu, XU Shan-shan*.

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Abstract: Objective Three short stature patients combined skeleton deformity who had NPR2 variations, p.R787W, p.E906G and p.R976H were reported. Software and in vitro protein functional test were used to evaluate the potentially damaging effects of novel NPR2 variations. **Methods** Clinical data were retrospectively analyzed. cGMP level was measured by ELISA and NPRB protein expression was determined by Western Blotting. **Results** Two patients with NPR2 p.R787W variant present mild skeletal deformities and one patient with p.E906G and p.R976H compound heterozygous variants, which resulted in Acromesomelic Dysplasia, Maroteaux Type were reported. Functional validation test in vitro shows cGMP level of transfected variant cells were all decreased compared with wild type cells, but there were no statistically significant differences in the expression of NPRB proteins between them. **Conclusion** Genetic testing is necessary for patients with severe short stature and accompanying skeletal deformities. The mechanism by which NPR2 gene mutation causes short stature remains unclear and requires further investigation.

Keywords: NPR2 Gene; NPRB Protein; Gene Variants; Short Stature; Acromesomelic Dysplasia, Maroteaux Type; Idiopathic Short Stature

NPR2基因位于染色体9p13.3上,长约16.5kb,包含22个外显子^[1-2]。目前已被HGMD数据库(<http://www.hgmd.org>,截至2023.04)收录的NPR2基因变异有160种,变异种类包含错义变异和无义变异129种、剪接变异9种、移码变异2种、小缺失变异16种,大片缺失1种等。综合国内外大型队列数据,身材矮小人群中,NPR2基因变异率约2%~6%^[3-5],NPR2基因的纯合变异或者复合杂合变异会导致Maroteaux型肢端肢中发育不全(AMDM)(MIM号:602875)^[6],表现为严重的身材矮小和四肢短小;而杂合缺失或者失活会导致非特异性骨骼异常的身材矮小(short stature with nonspecific skeletal abnormalities, SNSK)(MIM号:108961),过去被归纳为特发性矮小(idiopathic short stature)^[7-8],主要表现为骨骼不成比例的缩短,没有或仅有轻微的骨骼发育不良的发生;同时,2012年Miura等人初次报道^[9]NPR2基因功能获得会导致骨骺骨软骨发育不良,Miura型(epiphyseal chondrodysplasia, Miura type)(MIM号:602875),是一种异常的身材高大,主

要表现为身材高大、大趾、脊柱侧弯等。

NPR2基因是编码NPRB蛋白的基因,NPRB为钠尿肽受体(natriuretic peptide receptor,NPR)的一种,是单个跨膜结构域为糖基化同型二聚体的鸟苷酸环化酶受体^[10-12],目前认为,当CNP与NPRB的细胞外结构域(ECD)结合后使同源激酶区(KDH)与ATP结合发生构象改变,继而激活鸟苷酸环化酶区,使GMP水解为cGMP使得胞内cGMP浓度升高,从而激活下游的多种靶分子,如cGMP依赖性蛋白激酶(cGMP-dependent protein kinase, cGK),cGMP结合磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)和环核苷酸门控离子通道^[13-15],继而激活下游等分子以及一系列信号通路,直接或者间接通过影响FGF-FGFR3信号通路,从而影响软骨组织的生长^[13-15]。同时也有不少研究表明^[16-19],升高的cGMP激活的其他酶可能起直接促进软骨生长板生长的作用,而非依靠cGK II。

本研究回顾性分析了3例携带NPR2基因变异伴有骨骼异常表现的身材矮小患者,2例患者为NPR2基因p.R787W位点

【第一作者】张淑颖,女,硕士研究生,主要研究方向:小儿内分泌遗传代谢病。E-mail: hedge9671@163.com

【通讯作者】许珊珊,女,主任医师,主要研究方向:小儿内分泌遗传代谢病。Email: xushan68@163.com

杂合变异,此变异已经被报道;1例患者为NPR2基因p.E906G和p.R976H复合杂合变异,2种变异均为新变异,患者表现为严重的矮小、双手指短小、脊柱侧弯、双踝关节间距大。根据ACMG指南,此3种变异均为临床意义尚不明确的变异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自2017年至2021年就诊于厦门大学附属第一医院的3名矮小患者,排除生长激素缺乏症,其他内分泌、遗传代谢性疾病,营养不良以及存在反复感染等各类慢性疾病,全外显子检测发现NPR2基因变异。本研究已通过厦门大学附属第一医院科研伦理委员会审查(伦理批号:[2023]科研伦审字(172)号)。

1.2 研究方法 研究对象资料收集:收集纳入患儿年龄,性别,身高,体重等一般信息,查体特殊体征,家族史、个人史以及就诊过程中实验室检查及影像学检查等。

使用软件对NPR2基因p.R787W、p.E906G、p.R976H这3种变异进行错义变异致病性分析、变异的人群频率、保守性预测以及蛋白结构预测等。致病性分析根据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)标准^[20]及2017年遗传变异分类标准与指南^[21]对变异位点进行致病性分析。

体外功能验证:(1)用NPR2基因WT及p.R787W、p.E906G、p.R976H变异型慢病毒质粒转染293T细胞(质粒购买于上海吉凯基因公司),用嘌呤霉素筛选稳定转染细胞获得NPR2基因野生型及相应变异的细胞。(2)通过反复冻融方式获得细胞裂解液,通过ELISA(人环磷酸鸟苷酶联免疫分析试剂盒,森贝伽)方法检测相应细胞裂解液cGMP浓度。(3)通过Western blotting(一抗:Anti-ANPRB,Sigma)检测细胞总蛋白NPRB蛋白表达量。

1.3 统计学方法 符合正态分布的数据用($\bar{x} \pm s$)(mean+SD)表示,并用独立样本t检验进行比较,并用F检验检测方差齐性,P值<0.05被认为有统计学意义。Western Blotting条带用Image J进行条带灰度值分析,使用目的蛋白灰度值/内参灰度值的比值表示结果,用独立样本t检验进行比较检验,P值<0.05被认为有统计学意义。所有数据均使用SPSS 27.0进行统计分析,使用Graphpad Prism 8.0进行制图。

2 结果

2.1 研究对象临床特征 本单位纳入3例患者均因生长发育迟缓就诊,初诊年龄小,生长速度明显缓慢,同时伴有骨骼异常表现。

患者1,患者女,11月龄,以“生长迟缓5月”来我院门诊就诊,食纳、睡眠均可。既往史:既往颅脑MRI检查示脑外间隙增宽,曾行动脉导管结扎术。个人史:G2P2,出身身长48cm(-1 SDS),出生身体重3.1kg(+0.2 SDS)。6月抬头,8月翻身,10月独坐。家族史:父亲身高172cm(-0.11 SDS),母亲身高153cm(-1.41 SDS),遗传靶身高156±5cm,有一哥哥,7岁7个月,身高130cm(0.46 SDS),家人均无骨骼畸

形表现。查体:身高64.8cm(-3.42 SDS),体重:6.4kg(-3.5 SDS)。四肢短小,四肢肌张力偏低,肌肉较松软;肌力5级,病理征阴性。我院门诊不定期随访,1岁1个月时发现左腰背部稍突出,双侧肩宽不等长,左侧肩宽较短,无伴活动受限、疼痛等不适。1岁4个月可扶走,1岁9个月可独走,约2岁8个月会跑。随访过程中定期检测身高波动在(-2.78 SDS至-3.45 SDS)。4岁2月末次我院门诊就诊。查体:身高91.5cm(-3.28 SDS),体重12kg(-3 SDS),BMI:14.3(-1.25 SDS),左耳廓较大,后背毛发较多,左腿可见0.5cm×1cm咖啡斑,毛发较前黑,四肢仍短小,肌肉仍较松软,四肢肌力可。期间完善全外显子提示NPR2基因c.C2359C>T:p.R787W杂合变异,此变异来源于父亲,母亲野生型,哥哥未行该位点验证。

后电话随访,患儿于2023年6月,7岁2个月时开始于外院重组人生长激素治疗,初始治疗身高106.5cm(-3.4 SDS),治疗6个月身高110cm(-3.13 SDS),治疗16个月身高116cm(-2.78 SDS)。

患儿2,男,4岁,以“生长迟缓3年”就诊。患儿生长迟缓3年,纳差,睡眠欠安(21点左右入睡),运动量可,生长速度为5cm/年,走路略不稳。既往史:既往易感冒,具体频次不详。个人史:出生体重2kg,出生身长不详。生长发育情况家属记忆不清,约2岁6月会说话,现精细动作仍较差。家族史:父亲身高162cm(-1.75 SDS),母亲身高156cm(-0.85 SDS),遗传靶身高165.5±5cm,家人均无骨骼异常等表现。查体:身高90cm(-3.62 SDS),体重10kg(-4.33 SDS),BMI:12.3(-3 SDS),体型匀称,X型腿,扁平足,膝外翻,肌力、肌张力正常。全外显子结果提示NPR2基因c.2359C>T(p.R787W)杂合变异,变异来自母亲。

后未再门诊就诊,患儿9岁3个月时对其进行电话随访,现运动量可,精细动作尚可,学习成绩一般,具体身高变化不详,约5-6岁精细动作仍较差,小学后逐渐好转。现身高:120cm(-2.83 SDS),体重:24kg(-1.5 SDS),双下肢仍膝外翻、扁平足。

患者3,男,6岁10个月,以“生长迟缓3年”就诊,生长速度约4cm/年,稍偏食,运动量尚可,睡眠约22:00,学习成绩一般,好动,喜咬指甲。既往史:无特殊。个人史:足月剖宫产,出生身长50cm,体重3kg,生长发育与同龄人基本相同。家族史:父亲170cm(-0.44 SDS),母150cm(-1.96 SDS),遗传靶身高166.5±5cm,均无明显骨骼异常表现。查体:身高102cm(-4.18 SDS),体重18.5kg(-1.83 SDS),BMI:17.7(1.07 SDS),毛发正常,体型不匀称,四肢短小,双手指短小,双踝关节无法合拢。肌力、肌张力正常。辅助检查:骨龄约3岁6月,腰椎正侧位片提示腰椎稍侧弯,骨质未见明显阳性征,双下肢全长正位片:双踝间距较双膝间距稍大。全外显子结果提示NPR2基因c.2717A>G(p.E906G)和c.2927G>A(p.R976H)复合杂合变异。c.2717A>G(p.E906G)来自母亲,c.2927G>A(p.R976H)来自父亲。此患者未再门诊就诊,电话失联。

本单位纳入3例患者的一般情况、临床表现以及治疗等归纳如下表1。

2.2 生信分析及ACMG致病性分析 PROVEAN、SIFT、PolyPhen-2、Mutation tasting等错义变异致病性分析分析软

件均提示该3种变异为可能致病的；ExAC、1000geonmes、GnomAD等人群等位基因数据库提示3种变异人群频率均较低，其中p.E906G和p.R976H两种变异人群等位基因频率为0，为新变异；HOPE软件预测3种变异均可能影响蛋白质结构。对NPR2基因3种变异进行ACMG致病性分析提示：(1)c.2359C>T:PP3+PP4；(2)c.2717A>G:PM2+PP3+PP4；(3).c.2927G>A:PM2+PP3+PP4；均为意义不明的变异。

2.3 体外功能验证结果 NPR2基因WT型及3种变异型细胞的胞内cGMP测定

图1注：VE为空载慢病毒组；WT为NPR2基因野生型组，R787W为p.R787W变异组细胞；E906G为p.E906G变异组细胞，R976H为p.R976H变异组细胞。结果用均值±标准差表示，此结果为各组细胞3复孔结果。

结果显示：(1)WT细胞组较VE组cGMP浓度水平增加，考虑过表达效应，P值<0.01，差异具有统计学意义；(2)p.R787W变异组细胞、p.E906G变异组细胞、p.R976H变异组细胞，3组细胞胞内cGMP浓度与WT细胞相比，cGMP水平下降，P值分别<0.001、<0.0001、<0.01，差异均具有统计学意义。

2.3.2 NPR2基因WT型及3种变异型细胞NPRB蛋白表达量结果

图2注：WT为NPR2基因野生型组，R787W为p.R787W变异组细胞；E906G为p.E906G变异组细胞，R976H为p.R976H变异组细胞。结果用目的蛋白/内参表示，使用与WT组结果比值进行分析，结果为3次重复实验结果。

结果显示，p.R787W变异组、p.E906G变异组以及p.R976H变异组3组细胞的NPRB表达量与WT型细胞相比均无统计学差异。

表1 三例NPR2基因变异患者临床特征

患者	患者1	患者2	患者3
性别	女	男	男
初诊年龄	11月	4岁	6岁10月
初诊身高	64.8cm	90cm	102cm
初诊身高SDS	-3.42	-3.62	-4.18
遗传身高	156±5 cm	165.5±5 cm	166.5±5 cm
末次随访年龄	4岁2月	9岁3月	失访
生长速度	5cm/y	5cm/y	4cm/y
末次随访身高SDS	-3.28	-2.83	失访
骨骼异常	四肢短小、双侧肩宽不等长，左侧肩宽较短、左侧腰背部骨头局部突出	X型腿、扁平足、膝外翻	四肢短小、双手指短小、双踝关节间距较大、腰椎侧弯
其他系统异常	毛发黄、肌张力低、左耳廓较大、皮肤咖啡斑、脑外间隙增宽、动脉导管未闭	精细动作较差	好动、喜咬指甲
rhGH治疗	是(外院)	否	否

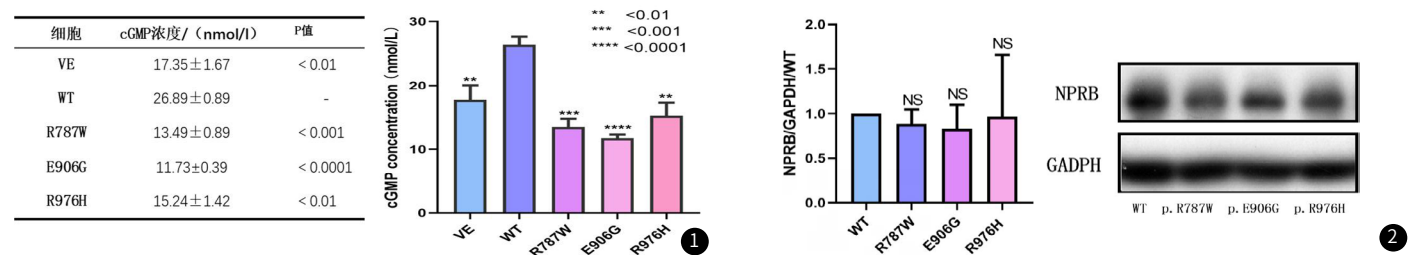


图1 NPR2基因WT型及3种变异型细胞的胞内cGMP浓度图。

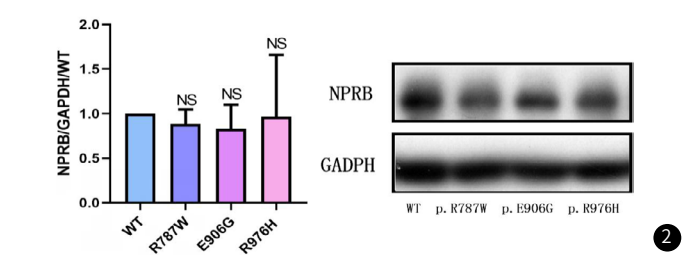


图2 NPR2基因WT型及3种变异型细胞NPRB蛋白表达图。

3 讨论

本单位发现的3位矮小患者携带了3种NPR2基因变异，归纳3位患者临床表现，并通过体外实验的方法进行变异位点的功能验证。

患者1和2携带NPR2基因p.R787W位点杂合变异，身高SDS均<-3SD，伴有不同表现的骨骼异常，累及四肢、脊柱等。此位点已被报道^[14]，遗憾的是文章均未对患者临床表现及家系情况进行描述。结合我院2例患者及家系成员中此变异携带者的身高情况，6位此位点变异携带者身高SDS波动在-0.11至-3.62，均为东亚人口。本研究体外功能结果显示p.R787W变异组细胞cGMP浓度较WT型细胞水平较低，P值<0.001，而

NPRB蛋白表达量与野生型相比差异无统计学意义。2015年WANG S R等人^[14]曾对p.R787W变异进行体外功能实验，细胞裂解液的cGMP浓度无功能改变，与我们的实验结果不完全符合。NPRB蛋白表达正常，但患者仍有矮小的临床表现，考虑可能是由于个体携带的NPR2基因变异的性质的差异以及可变的表达能力有关。2006年OLNEY R C等人^[22]报道了16位NPR2基因1092delT变异携带者的身高分布在0到-3.6 SDS，也支持NPR2基因存在可变的表达能力这一观点。本研究中2位矮小患者p.R787W变异均来源于其父亲或母亲，携带此位点变异的家属身高大致正常(SDS分别为-0.11、-0.85)，无明显骨骼异常表现，提示此变异对身高以及骨骼系统的影响仍需要更大样

本数据进一步验证。

患者3为NPR2基因p.R976H及p.E906G复合杂合变异导致的AMDM患者,表现为严重的身材矮小及骨骼异常,均为新发现的变异。p.E906G位点来源于患者父亲,父亲身高为170 cm(0 SDS),无明显骨骼异常。p.R976H变异来源于患者母亲,母亲身高150cm(-1.96 SDS),无明显骨骼异常。结合父母作为携带者的身高SDS水平,考虑两种变异单独对身高及骨骼的影响仍值得进一步探讨。受制于家庭社会因素,家系中其他成员未能进行相关位点基因检测。后续如能针对该家系进行基因型和身高表型分析,可进一步扩充我们对于该两种变异的认识。

本研究体外功能研究结果显示,3种变异组细胞内cGMP水平均下降,但NPRB蛋白表达量与野生型相比差异无统计学意义,分析可能原因如下:(1)此3种变异并未影响细胞内总NPRB蛋白表达量,但可能通过影响各个结构域的功能,直接或间接地影响了鸟苷酸环化酶的活性。(2)有文章表示^[23-25],NPR2基因变异可能影响蛋白质翻译后修饰,如内质网对蛋白的N-糖基化。且发现部分变异体在从内质网到高尔基体继而到细胞膜的运输方面可能存在缺陷,而蓄积在内质网中的蛋白可能通过影响内质网应激而促进软骨细胞凋亡和抑制细胞分化而导致影响软骨组织的生长^[23]。故NPR2基因变异对NPRB蛋白以及身高的影响仍需要进一步的研究进行验证,而不是仅仅单纯地通过NPRB蛋白表达量来解释。

综上所述,NPR2基因变异可导致不同程度的身材矮小及骨骼畸形表现,针对身高小于-3SD,同时伴有骨骼畸形表现的患者,建议可行基因检测评估是否存在NPR2基因变异等遗传性因素导致的矮小。体外功能结果显示NPR2基因p.R787W、p.E906G及p.R976H此3种变异在鸟苷酸环化酶区及附近,均可导致胞内cGMP的水平下降,推测其可能通过影响鸟苷酸环化酶活性使得胞内cGMP生成减少。但NPR2基因变异位点的致病性以及导致矮小的发病机制等情况,仍需要进一步研究分析。

参考文献

- [1] Rehemudula D, Nakayama T, Soma M, et al. Structure of the type B human natriuretic peptide receptor gene and association of a novel microsatellite polymorphism with essential hypertension[J]. *Circ Res*, 1999, 84(5): 605-610.
- [2] Lowe D G, Klisak I, Sparkes R S, et al. Chromosomal distribution of three members of the human natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase gene family[J]. *Genomics*, 1990, 8(2): 304-312.
- [3] Vasques G A, Amano N, Docko A J, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): E1636-1644.
- [4] Amano N, Mukai T, Ito Y, et al. Identification and functional characterization of two novel NPR2 mutations in Japanese patients with short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): E713-718.
- [5] Hwang I T, Mizuno Y, Amano N, et al. Role of NPR2 mutation in idiopathic short stature: Identification of two novel mutations[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(3): e1146.
- [6] Bartels C F, Bükülmez H, Padayatti P, et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal

- growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(1): 27-34.
- [7] Olney R C, Bükülmez H, Bartels C F, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1229-1232.
- [8] Wang S R, Jacobsen C M, Carmichael H, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature[J]. *Other*, 2015, 36(4).
- [9] Miura K, Namba N, Fujiwara M, et al. An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42180.
- [10] Potter L R, Abbey-Hosch S, Dickey D M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(1): 47-72.
- [11] Potter L R, Hunter T. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6057-6060.
- [12] Chang M S, Lowe D G, Lewis M, et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases[J]. *Nature*, 1989, 341(6237): 68-72.
- [13] Agoston H, Khan S, James C G, et al. C-type natriuretic peptide regulates endochondral bone growth through p38 MAP kinase-dependent and-independent pathways[J]. *BMC Dev Biol*, 2007, 7(18).
- [14] Hutchison M R. BDNF alters ERK/p38 MAPK activity ratios to promote differentiation in growth plate chondrocytes[J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(8): 1406-1416.
- [15] Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway[J]. *Nat Med*, 2004, 10(1): 80-86.
- [16] Antos L K, Abbey-Hosch S E, Flora D R, et al. ATP-independent activation of natriuretic peptide receptors[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26928-26932.
- [17] Krejci P, Masri B, Fontaine V, et al. Interaction of fibroblast growth factor and C-natriuretic peptide signaling in regulation of chondrocyte proliferation and extracellular matrix homeostasis[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 21): 5089-5100.
- [18] Vasques G A, Arnhold I J, Jorge A A. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(4): 222-229.
- [19] Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(7): 4016-4021.
- [20] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [21] 遗传变异分类标准与指南[J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47(6): 21.
- [22] Olney R C, Bükülmez H, Bartels C F, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(4): 1229-1232.
- [23] Li Q, Fan X, Lu W, et al. Novel NPR2 Gene Mutations Affect Chondrocytes Function via ER Stress in Short Stature[J]. *Cells*, 2022, 11(8).
- [24] Wang W, Song M H, Miura K, et al. Acromesomelic dysplasia, type maroteaux caused by novel loss-of-function mutations of the NPR2 gene: three case reports[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016, 170(2): 426-434.
- [25] Badawi S, Varghese D S, Raj A, et al. Unveiling the pathogenic mechanisms of NPR2 missense variants: insights into the genotype-associated severity in acromesomelic dysplasia and short stature[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11.

(收稿日期: 2025-01-13)

(校对编辑: 翁佳鸿、赵望淇)