

Ehlers-Danlos Syndrome with B4GALT7 Mutation: A Case Report and Literature Review

Huahong Wu, Hui Li

Department of Growth and Development, Capital Institute of Pediatrics, Beijing
Email: wuhuahong2006@126.com, huiligrowth@163.com

Received: Jul. 8th, 2018; accepted: Jul. 23rd, 2018; published: Jul. 30th, 2018

Abstract

Ehlers-Danlos syndrome is a complex hereditary connective tissue disease. It is caused by multiple gene mutations which result in the dysfunction of Mucopolysaccharide synthesis and affect the function of extracellular matrix. It is characterized by joint hypermobility, skin hyperextension and tissue fragility. Among all subtypes of Ehlers-Danlos syndrome, one type caused by B4GALT7 gene mutation can also manifest short stature, abnormalities of forearm bone and joint, curved limbs and so on. So far, there are only 8 cases reported worldwide on this type of Ehlers-Danlos syndrome. In this paper, we reported a new case of B4GALT7 gene mutation patient diagnosed in China and two new amino acid mutations p.(Arg141Gln) and p.(Arg234His) were found by high-throughput sequencing technology. Further, we do a literature review, compared all the clinical phenotype and genotype of previously reported cases and this case, clarify the common manifestations, diagnostic criteria and pathogenic genes of this type of Ehlers-Danlos syndrome. Also, we compared the different clinical manifestations caused by different sites' mutations of the B4GALT7 gene, tried to explain the effects of different sites' mutations on protein function. All above can help clinicians to improve their understanding on this rare disease, increase the diagnosis rate, and improve the prognosis of this kind of patients as much as possible.

Keywords

Ehlers-Danlos Syndrome, B4GALT7 Gene, Manifestations, Diagnosis

B4GALT7基因变异型Ehlers-Danlos综合征一例及文献复习

武华红, 李 辉

首都儿科研究所, 北京

摘要

Ehlers-Danlos综合征是一类复杂的遗传性结缔组织疾病,是由多个基因突变引起的粘多糖合成障碍,影响细胞外基质的功能,以关节活动度过大、皮肤松弛和组织脆性为显著特征。其中B4GALT7基因突变引起的Ehlers-Danlos患者还可表现出身材矮小、前臂骨骼和关节的异常、弯曲的四肢等,这一型患者目前报道的仅有8例。本文报道一例国内确诊的B4GALT7基因突变患者,运用二代测序技术发现两个新的氨基酸突变p.(Arg141Gln)和p.(Arg234His)。同时进行文献回顾,与之前报道病例的临床表型和基因型进行比较,明确该型Ehlers-Danlos综合征常见的共同特征、诊断标准、致病基因,进一步比较不同突变位点引起的临床表现,尝试对B4GALT7基因不同位点突变对蛋白质功能的影响进行解释,帮助临床医生提高对这一罕见疾病的认识,提高诊断率,改善患者的预后。

关键词

Ehlers-Danlos综合征, B4GALT7基因, 临床表型, 诊断标准

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Ehlers-Danlos 综合征(Ehlers-Danlos syndrome, EDS)又称先天性结缔组织发育不全综合征,是由 Ehlers 和 Danlos 分别于 1901 年和 1908 年提出,是一类复杂的遗传性结缔组织疾病,以关节活动度过大、皮肤松弛和组织脆性为显著特征[1],发病率尚不清楚。因其临床表现和遗传方式的差异很大,自 1978 年至今 EDS 经历了多种分型和分类方式[2] [3] [4], B4GALT7 基因突变型 EDS 曾被命名为早衰型 EDS 或 EDS 伴身材矮小和肢体异常[5] [6]。2017 年新国际分类将 EDS 分为 13 个亚型[1],不再提出早衰型 EDS,将 B4GALT7 基因变异型归入第 10 个亚型为脊椎变异型 EDS (Spondylodysplastic EDS, spEDS),以 spEDS-B4GALT7 命名。至今仅有来自 6 篇文献的 8 个患者确诊为 spEDS-B4GALT7,患者除了 EDS 的典型表现外均表现出身材矮小、肌张力降低、尺桡骨融合和中到重度智力缺陷[5]-[10]。现将 2016 年 8 月我院生长发育门诊确诊的一例 spEDS-B4GALT7 缺失型患儿报道如下,并进行相关文献复习,以期提高临床医生对该病的认识和诊断率,改善患者的预后。

2. 病历资料

患儿,女,第一胎第一产,孕周 37+剖宫产出生,出身体重 2.25 kg,出生身长 42 cm。1 岁 20 天时因“生长缓慢”至我院生长发育门诊就诊,体格检查:身高 68.2 cm (相当于同年龄、同性别儿童身高的 -2.88SD),体重 7.0 kg (相当于同年龄、同性别儿童身高的 -2.97SD),头围 42.5 cm,双足轻度外翻,其余部位未见明显异常。患儿父亲身高 171 cm,母亲 155 cm,排除家族性身材矮小。给与营养干预治疗,观察生长速度,定期随访。患儿 3 岁时复诊,身高 82.7 cm (-3.68SD),实验室检查:甲状腺功能、生长激

素、类胰岛素样生长因子、生化全项均正常, 排除明显的影响生长发育的疾病。

患儿4岁1个月时再次复诊, 体格检查: 身高88.2 cm (-4.03SD), 体重11.2 kg (-3.88SD), 三角脸、扁平脸、眼球突出, 前额宽, 鼻梁塌陷、小下颌, 右前臂轻度弯曲、活动受限, 双足外翻, 肌张力轻度低下, 皮肤柔软苍白(因涉及患者隐私未提供照片)。追问病史得知, 患儿患有“先天性青光眼”, 与生后16天行青光眼手术治疗, 现恢复良好。右臂“先天性尺桡骨融合”未行矫正手术。患儿家长拒绝进行全身骨骼的X光检查。因患儿存在多部位的异常及明显的身材矮小, 考虑存在基因异常综合征的可能, 建议患者进行矮小症相关基因检测。二代测序结果检出患儿存在B4GALT7基因两个位点的突变, 对其父母进行一代测序验证, 患儿的两个突变位点分别来自父亲和母亲, 详细信息见表1和图1。基因检测结果显示该患儿符合EDS伴矮小和肢体异常的诊断, 据2017年对EDS的最新国际分型, 应诊断为spEDS-B4GALT7。

3. 文献检索

以“Ehlers-Danlos syndrome”和“B4GALT7”为关键词搜索Pubmed数据库, 以“Ehlers-Danlos综合征”和“B4GALT7”搜索CNKI数据库和万方医学数据库, Pubmed数据库显示9篇相关文献, CNKI和万方数据库中未检出相关文献。进一步筛选9篇英文文献, 其中共6篇文献中8个病例报道[5]-[10]为B4GALT7基因突变型的EDS患者, 其余为动物或组织试验。8个国外病例及本文病例详细信息见表2, 患者的诊断年龄在2岁~33岁之间, 所有病例均表现出身材矮小(身高标准差分值在-3.0~-6.5之间)。临床表型见表3, 9例患者均有身材矮小、关节活动度大、皮肤弹性高, 8例有肢体弯曲和典型面部特征,

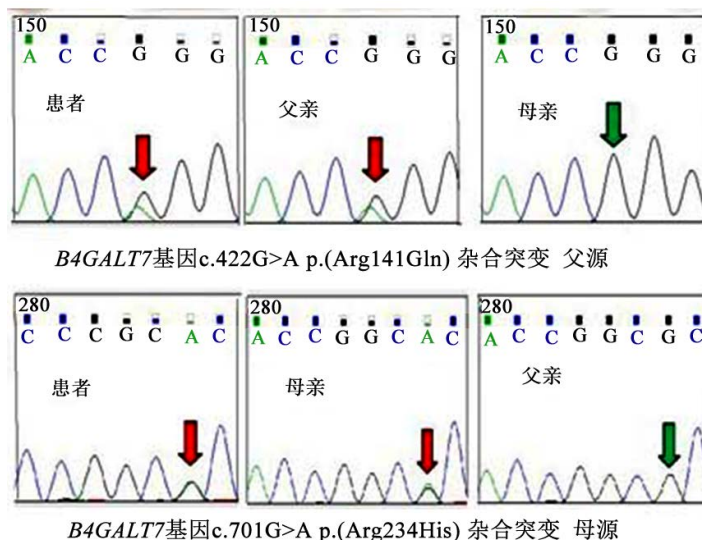


Figure 1. Two mutation sites of patient and validation results of her patients

图1. 患儿2个基因突变位点及父母验证结果

Table 1. The result of gene test

表1. 患儿基因检测结果

基因	核苷酸改变	纯和/杂合	氨基酸改变	致病性分析	突变来源	疾病/表型	遗传方式
B4GALT7	c.422G > A	杂合	p.(Arg141Gln)	疑似致病性突变	父源	EDS伴矮小和肢体异常	AR
	c.701G > A	杂合	p.(Arg234His)	疑似致病性突变	母源		

AR: 常染色体隐性遗传。

Table 2. Information of nine EDS patients of type spEDS-B4GALT7
表 2. 9 例 spEDS-B4GALT7 型患者详细信息

	病例来源	年龄	性别	出生史	身高标准差	核苷酸改变	氨基酸改变
例 1	Kresse 等 1987 年[5]	4 岁 9 月	男	足月、3030 g 51 cm	-5.5SD	c.557C > A c.617T > C	p.(Ala186Asp) p.(Leu206Pro)
例 2	Faiyaz-Ul-Haque 等 2004 年[6]	2 岁	男	2300 g	-6.5SD	c.808C > T	p.(Arg270Cys)
例 3		33 岁	男	2500 g	-6.5SD	c.808C > T	p.(Arg270Cys)
例 4	Guo 等 2013 年[9]	10 岁	男	足月、2977 g 45.7 cm	-3.5SD	c.122T > C c.808C > T	p.(Leu41Pro) p.(Arg270Cys)
例 5	Salter 等 2016 年[8]	3 岁 6 月	男	38 周 2795 g	-6.5SD	c.277dupC c.641G > A	p.(His93Profs*73) p.(Cys214Tyr)
例 6		13 岁	女	足月 2580 g	-6.5SD	c.808C > T c.421C > T	p.(Arg270Cys) p.(Arg141Trp)
例 7	Arunrut T 等 2016 年[7]	6 岁	女	34 周、1665 g 40.6 cm	-3.0SD	c.970T > A	p.(Cys324Ser)
例 8	Ritelli 等 2017 年[10]	30 岁	女	正常	-3.0SD	c.829G > T	p.(Glu277*)
例 9	本文	4 岁 1 月	女	37 周、2250 g 42 cm	-4.0SD	c.422G > A c.701G > A	p.(Arg141Gln) p.(Arg234His)

Table 3. The manifestation of nine spEDS-B4GALT7 patients and twenty-two LRS patients
表 3. 9 例 spEDS-B4GALT7 型患者临床表型及与 22 例 LRS 患者表型对比

	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	LRS
矮身材	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19/19
关节过度活动	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
皮肤过度伸展	+	+	+	+	+	+	+	+	+	21/22
马蹄足、内翻足	+	0	+	+	+	+	+	-	+	0
伤口愈合延迟	+	0	+	+	+	+	+	0	0	0
尺桡骨融合	+	+	+	+	+	+	-	-	+	10/21
肢体弯曲	+	+	+	+	+	+	-	+	+	0
脊柱侧凸、后凸	-	0	0	+	-	-	+	+	-	6/22
骨密度降低	+	+	0	-	-	+	0	+	0	0
张力减退	+	+	+	+	+	+	+	+	-	0
发育延迟	+	+	+	+	+	+	+	+	-	12/22
面部特征	+轻度 早衰型	宽而窄的脸, 面中部凹陷, 小口	同例 2	-	扁平脸、三 角脸、眼间 距宽、蓝巩膜	三角脸、 眼球突出、 小口	扁平脸、 宽额头、 眼球突出、 蓝巩膜、小口	扁平脸、 宽额头、 眼球突出、 三角脸	22/22 无早衰 表现	
指尖膨隆	0	+	0	+	-	-	+	-	-	0
牙齿异常	+	+	+	0	+	-	-	+	+	0
眼科异常	-	轻度斜视、 远视	0	+远视、 斜视、 上睑下垂	+ 远视	+ 远视	远视、 白内障、 眼球震颤	-	青光眼	5 例 青光眼

注：“+”表示该患者有此症状，“-”表示该患者无此症状，“0”表示未对此症状进行描述。

7例出现马蹄足、内翻足、尺桡骨融合、肌张力减退, 6例伤口愈合延迟、发育延迟、牙齿发育不良和通贯掌, 5例眼科检查异常, 4例有骨密度降低, 3例有脊柱侧凸、后凸、指尖膨隆, 这些被认为是 B4GALT7 基因缺陷型 EDS 的常见特征[11], 不同患者临床表型的严重程度存在差异。按照最新的 EDS 分型, 均应诊断为 spEDS-B4GALT7 型。患者均不存在完全性生长激素缺乏(生长激素激发试验峰值在 5~10 ng/ml 之间), 仅 Guo 等人报道的男性病例在 5.5 岁至 10 岁之间接受了重组人生长激素治疗, 生长速度和生长水平均没有明显改善[9]。

4. 讨论

4.1. B4GALT 基因突变型 EDS 的临床归类和命名

B4GALT7 突变型 EDS 在 2017 年之前被称为早衰变异型 EDS, 之所以被命名为早衰型是因为最先发现的 3 例 B4GalT7 蛋白(由 B4GALT7 基因编码产生)缺陷病例存在轻度老化外观[5] [6], 与 Hernandez 等人定义的早衰变异型 EDS 表现相似[2] [12], 但在之后确诊的几例 B4GALT 基因突变患者中并未证实该蛋白缺陷与早衰有关[9] [13], 这一命名可能无法代表本病的特征。而且, 近年来随着二代测序技术的发展, 很多与 EDS 相关的新的基因变异被发现, 需要更好地定义 EDS 的分类和病因, 因此在 2017 年 Malfait 等人发表了新的 EDS 国际分类, 根据临床表型将其分为 13 个亚型, 每个亚型都给出了相关的致病基因及临床诊断的主要标准和次要标准[1]。其中取消了早衰型 EDS 的诊断, 将 B4GALT7 突变型 EDS 归入 spEDS 型, 命名为 spEDS-B4GALT7。

4.2. SpEDS 和 spEDS-B4GALT7 的诊断标准

SpEDS 作为 EDS 的一个新的分型, 也属一类罕见的常染色体隐性遗传结缔组织疾病, 发病率尚不清楚, 包含了 3 个致病基因 B4GALT7、B3GALT6 和 SLC39A13 突变相关的 EDS, 这三个基因型的 EDS 临床表型多有重叠, 因此统一归类为 spEDS [1]。它们分别编码蛋白 B4GalT7、B3GalT6 和 ZIP13, 均与粘多糖合成和结缔组织的结构和功能相关, 患者除了结缔组织损伤的 EDS 典型特征外还有身材矮小、肢体弯曲、尺桡骨融合等表现。spEDS 的诊断标准见表 3, 诊断至少需要主要标准的身材矮小和肌张力减退外加至少 3 个次要标准和特征性的 X 片异常, 分子诊断是确诊 spEDS 的必要条件。spEDS 的分子基础是 B4GALT7 基因的双等位基因突变, 或者 B3GALT6 和 SLC39A13 基因的双等位基因突变, 需用特定基因 panel 或全外显子测定来确诊。

4.3. 不同基因型与临床表型的关系

不同基因的突变引起的临床表型有差异, 如严重的身材矮小、肌张力降低和肢体弯曲更多的出现在 spEDS-B4GALT7 这一亚型中, 扁平椎骨只出现在 spEDS-B3GALT6 和 spEDS-SLC39A13 亚型中, 在 spEDS-B4GALT7 中未见报道。即使同为 spEDS-B4GALT7 患者, 突变位点不尽相同, 其临床表型严重程度的变异范围也很大, 如身材矮小程度从-3.0SD 至-6.5SD、智力落后程度不同、有些症状仅在部分患者中出现等(详见表 3)。2012 年的一项动物试验看到 B4GalT7 蛋白在生长板上的水平明显高于心脏、肾脏或肺等组织, 而且在小鼠生长板的增生和肥厚区表达水平明显升高, 表明 B4galT7 可能与软骨内骨化相关, 解释了 spEDS-B4GALT7 患者身材矮小的可能原因[14]。

4.4. 患者不同突变位点的功能差异是临床表型变异大的主要原因

B4GALT7 基因位于 5q35.3, 编码的 B4GalT7 蛋白含有 327 个氨基酸, 6 个外显子区, 是粘多糖合成过程中的一种关键酶, 粘多糖是细胞外基质的组成部分, 对结缔组织的结构和功能有重要作用。表 2 中

列出了 9 例患者 B4GALT7 基因 11 个位点的氨基酸突变, 其中 p.(Arg270Cys)位点的突变最常见, 出现了 4 次, 本文患儿的两个突变位点 p.(Arg141Gln)和 p.(Arg234His)均为新发突变。图 2 中列出了这 11 个突变位点所处的外显子区域和不同的功能区, 可以看到大多数突变位点位于该基因的催化功能区, 仅例 4 中的 p.(Leu41Pro)突变发生在跨膜区, 这可能是该患者面部表型不明显的原因。1987 年至 2013 年报道的 4 例患者的突变位点的功能已通过基础研究得到证实: p.(Leu206Pro)突变通过干扰蛋白质二级和三级结构的形成使酶活性丧失, 从而抑制粘多糖的合成; p.(Arg270Cys)突变改变了受体结合位点的结构, 减少了粘多糖的细胞外合成; p.(Ala186Asp)突变改变了供体结合位点的结构, 导致酶活性减少, 影响粘多糖的合成[15][16]。不同基因位点的突变对粘多糖合成、细胞外基质的组成乃至结缔组织功能的影响程度不同, 因此患者的临床表型也不同。2016 年至今确诊患者的突变位点的功能, 尚需更多的基础研究来证实。

4.5. SpEDS-B4GALT7 相关疾病的鉴别诊断

Cartault 等人在 2015 年将含有纯合的 B4GALT7 基因 p.(Arg270Cys)错义突变的 22 个患者诊断为 Larsen of Reunion Island 综合征(LRS) [13]。22 例 LRS 患者的临床表现见表 4, 与 9 例 spEDS-B4GALT7 患者相比, 也有严重的身材矮小, 但 LRS 患者中没有肌张力减退的数据, 肢体弯曲也仅出现在 18%的 LRS 患者中, 扁平椎骨在 LRS 中未见报道。考虑到 LRS 和 spEDS-B4GALT7 很多临床表型的重合, Ritelli 等人认为不应该把两个疾病看为两个独立的个体, 两个疾病都存在 p.(Arg270Cys)突变, 也证实了这个观点

Table 4. The diagnostic criteria of spEDS [1]

表 4. SpEDS 的诊断标准[1]

主要诊断标准	1.身材矮小(儿童期逐渐进展), 2.肌张力低(从轻度迟发型到严重原发性), 3.肢体弯曲
次要诊断标准	1.皮肤伸展过度, 柔软苍白、薄而透明的皮肤, 2.扁平足, 3.运动发育迟缓, 4.骨质疏松, 5.认知发育延迟
B4GALT7	尺桡骨融合、双侧肘关节挛缩或肘关节活动受限、关节过度活动、通贯手、典型的颅面特征(三角脸, 眼间距宽, 眼球突出, 窄口、低位耳, 头发稀疏, 牙列异常, 扁平脸, 宽额头, 蓝巩膜, 腭裂)、典型的 X 片表现(尺桡骨融合, 干骺端扁平, 骨质疏松, 桡骨头半脱位或脱位, 锁骨内侧端短和宽)、严重的远视和角膜云雾状
基因特异性的次要标准	脊柱后侧凸、关节过度活动、关节脱位、关节挛缩、手指骨畸形(细长、锥形、匙型或指端膨隆)、马蹄足\内翻足、典型颅面特征(面中部发育不良, 前额突出, 眼球突出, 蓝巩膜, 眼睑下垂, 鼻梁塌陷, 上唇长, 低位耳、小颌畸形、牙列异常, 腭裂, 头发稀疏), 牙齿发育不良、特征性 X 片表现(扁平椎骨、髌骨短, 小转子突出、髌臼发育不良, 干骺发育不良、股骨头关节错位、桡骨头脱位, 长骨弯曲, 骨质疏松, 骨折愈合痕迹、颅缝早闭和桡尺骨发育不全)、骨质疏松伴多处自发性骨折、降主动脉瘤、肺发育不良, 限制性肺疾病
B3GALT6	
SLC39A13	眼球突出、蓝巩膜、手掌皱褶、大鱼际肌收缩, 手指纤细、远端关节过度活动、特征性的 X 片表现(轻度至中度扁平椎骨, 轻度至中度骨质疏松脊柱、小回肠、股骨近端骨骺扁平, 股骨颈短、宽)

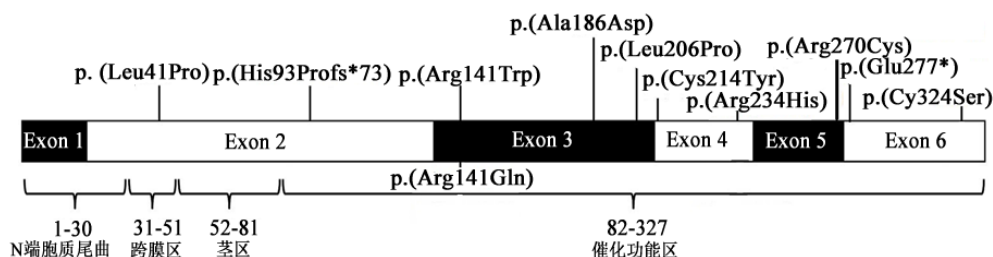


Figure 2. The locations of eleven known mutation sites in B4GALT7 gene

图 2. 已报道的 11 个基因突变位点在 B4GALT7 基因不同功能区的分布

[10]。但仍需更多的研究来明确基因型和临床表型的关系, 判断 LRS 是否应该被认为是 spEDS 表型谱中的一部分。另外, spEDS-B4GALT7 还应与其他导致粘多糖合成异常的疾病鉴别。如 B3GAT3 基因突变导致的 Larsen-like 综合征, 表现为心血管异常、身材矮小、多关节脱位和各种颅面畸形特征。均有先天性肘关节脱位和指端膨隆和关节松弛。但没有皮肤异常的表现, 有典型的心脏异常[17]。其他基因如 CHST3 突变致脊柱骨骺发育不良和关节脱位、肘关节发育不良和半脱位、身材矮小。还有 CHST14/CHSY1/EXT1 等基因突变均有身材矮小的表现, 这些基因突变可能分享共同的蛋白多糖合成缺陷的常见分子机制, 可能有重叠的表型特征[18][19][20]。

本文首次报道一例国内的 spEDS-B4GALT7 患者的诊断经过, 同时进行文献回顾, 明确 spEDS 患者常见的共同特征、诊断标准、致病基因。并与之前确诊的 8 例患者的临床表现和遗传特征进行比较, 分析不同基因型和突变位点引起的临床表型差异, 尝试对 B4GALT7 基因不同位点突变对蛋白质功能的影响进行解释, 帮助临床医生提高对这一罕见疾病的认识和理解, 提高诊断率, 改善患者的预后。但因该疾病的报道病例有限, 对该疾病的进一步认识还需要更多的研究报道来总结 B4GALT7 相关的表型, 明确表型和基因型的关系, 收集更多的自然预后数据, 为进一步治疗研究提供更多的循证医学证据。

参考文献

- [1] Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., *et al.* (2017) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. *American Journal of Medical Genetics C Seminars in Medical Genetics*, **175**, 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>
- [2] Hernández, A., Aguirre-Negrete, M.G., Ramírez-Soltero, S., *et al.* (1979) A Distinct Variant of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Clinical Genetics*, **16**, 335-339. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1979.tb01012.x>
- [3] Beighton, P., de Paepe, A., Danks, D., *et al.* (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *American Journal of Medical Genetics*, **29**, 581-594. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290316>
- [4] Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., *et al.* (1998) Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics*, **77**, 31-37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O)
- [5] Kresse, H., Rosthoj, S., Quentin, E., *et al.* (1987) Glycosaminoglycan-Free Small Proteoglycan Core Protein Is Secreted by Fibroblasts from a Patient with a Syndrome Resembling Progeroid. *American Journal of Human Genetics*, **41**, 436-453.
- [6] Faiyaz-Ul-Haque, M., Zaidi, S.H., Al-Ali, M., *et al.* (2004) A Novel Missense Mutation in the Galactosyltransferase-I (*B4GALT7*) Gene in a Family Exhibiting Facioskeletal Anomalies and Ehlers-Danlos Syndrome Resembling the Progeroid Type. *American Journal of Medical Genetics A*, **128A**, 39-45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30005>
- [7] Arunrut, T., Sabbadini, M., Jain, M., *et al.* (2016) Corneal Clouding, Cataract, and Colobomas with a Novel Missense Mutation in *B4GALT7*—A Review of Eye Anomalies in the Linkeropathy Syndromes. *American Journal of Medical Genetics A*, **170**, 2711-2718. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37809>
- [8] Salter, C.G., Davies, J.H., Moon, R.J., *et al.* (2016) Further Defining the Phenotypic Spectrum of *B4GALT7* Mutations. *American Journal of Medical Genetics A*, **170**, 1556-1563. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37604>
- [9] Guo, M.H., Stoler, J., Lui, J., *et al.* (2013) Redefining the Progeroid Form of Ehlers-Danlos Syndrome: Report of the Fourth Patient with *B4GALT7* Deficiency and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics A*, **161A**, 2519-2527. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36128>
- [10] Ritelli, M., Dordoni, C., Cinquina, V., *et al.* (2017) Expanding the Clinical and Mutational Spectrum of *B4GALT7* Spondylodysplastic Ehlers-Danlos Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **12**, 153. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0704-3>
- [11] Brady, A.F., Demirdas, S., Fournel-Gigleux, S., *et al.* (2017) The Ehlers-Danlos Syndromes, Rare Types. *American Journal of Medical Genetics C*, **175**, 70-115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550>
- [12] Hernández, A., Aguirre-Negrete, M.G., González-Flores, S., *et al.* (1986) Ehlers-Danlos Features with Progeroidfacies and Mild Mental Retardation. Further Delineation of the Syndrome. *Clinical Genetics*, **30**, 456-461. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1986.tb01910.x>
- [13] Cartault, F., Munier, P., Jacquemont, M.L., *et al.* (2015) Expanding the Clinical Spectrum of *B4GALT7* Deficiency:

- Homozygous p.R270C Mutation with Founder Effect Causes Larsen of Reunion Island Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **23**, 49-53. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.60>
- [14] Lui, J.C., Nilsson, O., Chan, Y., *et al.* (2012) Synthesizing Genome-Wide Association Studies and Expression Microarray Reveals Novel Genes That Act in the Human Growth Plate to Modulate Height. *Human Molecular Genetics*, **21**, 5193-5201. <https://doi.org/10.1093/hmg/dd347>
- [15] Bui, C., Talhaoui, I., Chabel, M., *et al.* (2010) Molecular Characterization of β 1, 4-Galactosyltransferase 7 Genetic Mutations Linked to the Progeroid Form of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS). *FEBS Letters*, **584**, 3962-3968. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.08.001>
- [16] Rahuel-Clermont, S., Daligault, F., Piet, M.H., *et al.* (2010) Biochemical and Thermodynamic Characterisation of Mutated β 1, 4-Galactosyltransferase 7 Involved in the Progeroid Form of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Biochemistry*, **432**, 303-311. <https://doi.org/10.1042/BJ20100921>
- [17] Baasanjav, S., Al-Gazali, L., Hashiguchi, T., *et al.* (2011) Faulty Initiation of Proteoglycan Synthesis Causes Cardiac and Joint Defects. *American Journal of Human Genetics*, **89**, 15-27. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.021>
- [18] Sonoda, T. and Kouno, K. (2000) Two Brothers with Distal Arthrogyriposis, Peculiar Facial Appearance, Cleft Palate, Short Stature, Hydronephrosis, Retentio Testis, and Normal Intelligence: A New Type of Distal Arthrogyriposis? *American Journal of Medical Genetics*, **91**, 280-285. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000410\)91:4<280::AID-AJMG8>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000410)91:4<280::AID-AJMG8>3.0.CO;2-B)
- [19] Tian, J., Ling, L., Shboul, M., *et al.* (2010) Loss of CHSY1, a Secreted FRINGE Enzyme, Causes Syndromic brachydactyly in Humans via Increased NOTCH Signaling. *American Journal of Human Genetics*, **87**, 768-778. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.005>
- [20] Francannet, C., Cohen-Tanugi, A., Le Merrer, M., *et al.* (2001) Genotype-Phenotype Correlation in Hereditary Multiple Exostoses. *Journal of Medical Genetics*, **38**, 430-434.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2328-045X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrp@hanspub.org