

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2023.05.015

• 他山之石 •

## 《遗传性骨病分类学：2023版》更新解读及再认识

吴志扬<sup>1</sup>, 李炳钻<sup>2</sup>, 章振林<sup>3</sup>

**[摘要]** 遗传性骨病 (genetic skeletal disorders, GSD) 种类繁多, 由于单种疾病发病率低, 都属于罕见病, 但对于中国人口大国, 遗传性骨病有着较庞大的人群, 由于其临床表型和遗传异质性明显, 临床上常漏诊或误诊。《遗传性骨病分类学》作为遗传性骨病标准化命名和协助诊断的重要工具, 为了应对分子生物学检测技术的发展及对疾病认识的提高, 进行了适时更新, 并于2023年发布了第11次修订版。本文就最新修订版的更新内容进行解读, 同时对既往版本的重要更新、分类学特点和作用及与部分基因数据库的关系等进行阐述。

**[关键词]** 遗传性骨病; 解读; 再认识

中图分类号: R681 文献标志码: A

### Interpretation of the updated *Nosology of Genetic Skeletal Disorders*: 2023 edition and reacquaintance

WU Zhi-yang<sup>1</sup>, LI Bing-zuan<sup>2</sup>, ZHANG Zhen-lin<sup>3</sup>

1. Department of Bone Disease, Quanzhou Orthopedic-Traumatological Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China;
2. Department of Pediatric Orthopedics, Quanzhou Orthopedic-Traumatological Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China;
3. Department of Osteoporosis and Bone Diseases, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Clinical Research Center of Bone Disease, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** There are many kinds of genetic skeletal disorders. However, because the morbidity of individual diseases is low, they are all rare diseases. China is a populous country with a relatively large population of genetic skeletal disorders. The clinical heterogeneity and genetic heterogeneity of these disorders are obvious, so it is easy for them to escape diagnosis or be misdiagnosed. *Nosology of Genetic Skeletal Disorders* serves as an important tool for standardized naming and assisting diagnosis of genetic skeletal disorders. It is updated at a certain time, in order to adapt to the development of analysis technique of molecular biology and the increased understanding of disease. And it released its 11th revised version in 2023. In this article, we explain the updates in the latest revision. At the same time, we also elaborate on some contents, including important updates from previous versions, the characteristics and roles of nosology, and the relationship with some gene databases.

**[Key words]** genetic skeletal disorders; interpretation; reacquaintance

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFA0800801)

作者单位: 1. 362000 福建泉州, 泉州市正骨医院骨病科; 2. 362000 福建泉州, 泉州市正骨医院小儿骨科; 3. 200233 上海, 上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科, 上海市骨疾病临床研究中心

通信作者: 章振林, E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn

遗传性骨病 (genetic skeletal disorders, GSD) 是指由于遗传物质改变而导致骨、软骨和关节的生长、发育、分化和重建发生紊乱的一组遗传性疾病<sup>[1]</sup>。遗传性骨病表现出不同程度的骨骼发育异常、骨骼畸形、骨折等,致死性骨骼发育异常会出现围产期死亡,而非致命性的骨骼发育异常导致骨与关节畸形、功能障碍,严重影响患者的健康及预期寿命。适时更新的《遗传性骨病分类学: 2023版》(Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision)<sup>[2]</sup>,简称《分类学: 2023版》综合了临床、放射学、遗传学等内容对疾病进行分类,是诊断和认识遗传性骨病的重要工具。本文旨在通过对最新修订版的更新内容进行解读,同时对一些重要内容进行阐述及再认识,旨在提高骨科、放射科、遗传学等相关学科医师对遗传性骨病的认识。

## 遗传性骨病的特点及研究意义

### 遗传性骨病的特点

(1) 单病发病率低: 遗传性骨病都属于罕见病,目前国内对罕见病的定义是新生儿发病率小于1/万、患病率小于1/万、患者数<14万的疾病。对于某些极罕见的遗传性骨病,目前在国内外也只有数例报道,甚至是个例,例如 MAENLI 相关的 ENDOVE 综合征(仅肢体型)目前只有1个家系3个病例,而 EN1 相关的 ENDOVE 综合征(肢体-脑型)仅有1例报道;(2) 种类繁多: 在新版分类学中,总共列出552个致病基因相关的771种疾病,并且这个数量还将随着测序技术的发展和认识而继续增加;(3) 总发病率不低: 遗传性骨病的总体发病率为16/10万~20/10万,占出生缺陷的5%左右<sup>[1]</sup>,并且由于诊断不足,真实发病率可能更高。软骨发育不全(chondrodysplasias, ACH)是最常见的遗传性骨病,全球 ACH 的出生患病率约为4.6/10万,就影响了全球近36万人<sup>[3]</sup>;(4) 异质性明显: 遗传性骨病的异质性包括临床和遗传两方面。临床异质性是指同一个基因突变引起不同的临床症状,例如成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)基因突

变,如果突变位于跨膜结构域,引起典型软骨发育不全,非匀称型身材矮小,如果突变位于非跨膜结构域,则引起不典型软骨发育不全,症状一般轻微。遗传异质性是指不同基因突变引起相同的临床表型,例如 DYNC2H1、IFT80、WDR34、NEK1、INTU 和 TRAF3IP1 等基因突变都可以导致同一个疾病短肋-多指(趾)综合征;(5) 误诊、漏诊率高: 根据《中国罕见病综合社会调查》2020-2021数据,我国罕见病平均确诊需要4.26年,误诊率高达42%,而遗传性骨病作为一类罕见病,且异质性明显,更容易被误诊、漏诊。

### 遗传性骨病研究的意义

本研究团队曾对遗传性骨病的研究意义进行过阐述<sup>[4]</sup>,包括通过诊断及阐明发病的分子机制,为预后判断、治疗和遗传咨询等提供依据;通过对致病分子机制的研究,有助研发罕见疾病药物;还可以通过对罕见疾病分子机制的理解,去发现常见疾病的药物治疗靶点,例如通过对 SOST、RANK 和 CTSK 等基因突变所致罕见骨硬化病例的研究,开发了治疗骨质疏松症新型药物。

## 既往版本的重要更新

当1970年进行第1版《体质性骨病/骨骼内在疾病命名》的编纂时,很少有人能预测到它会在之后的数十年中,在遗传性骨病的研究中发挥如此重要作用,从而推动了在50余年后的第11次修订。骨发育障碍(dysostoses)可为单一或多发的骨骼畸形,是静态的,畸形的发生是胚泡期(胚胎生命的前8周)缺陷引起。而骨发育不良(dysplasias)通常是胚泡期之后的缺陷,引起结构蛋白、代谢过程或生长板调节的障碍,是动态进展的,骨骼受累范围更广,并在整个生命过程中不断演变,但两者可存在于同一个疾病,例如 Ellis-Van Creveld 综合征中存在的轴后多指是一种骨发育障碍,而共存的软骨发育不良却是一种骨发育不良。

1971年出版第1版<sup>[5]</sup>: 简单地把体质性骨病分类为发病机制不详和发病机制已知两大类,其中前者又分为骨软骨发育不良和骨发育障碍两种;

1979年第2版<sup>[6]</sup>: 只有主要表现骨骼受累的体质性疾病才被保留, 并将其列入骨发育障碍中。涉及糖原代谢紊乱的, 尽可能按照相关酶的缺陷来命名; 1983年第3版<sup>[7]</sup>: 增加“具有骨骼表现的各种疾病”新类别以容纳部分难归类复杂的综合征, 开始重视从生化角度对一些疾病进行细分, 开始注明遗传模式。1992年第4版<sup>[8]</sup>: 完全基于放射学特点将形态上相似的疾病归为“组”; 侧重于骨软骨发育不良, 开始出现有关染色体定位、致病基因和编码蛋白的信息, 并开始与人类在线孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)相联系。1998年第5版<sup>[9]</sup>: 随着对相关疾病缺陷基因和/或编码蛋白发病原理信息的认识, 对第4版部分组别进行重新分组、命名及细分。2002年第6版<sup>[10]</sup>: 基因学快速发展, 分类虽然仍是临床和基因学的结合, 但更关注基因学, 并再次增加了由基因决定的骨骼发育障碍。2006年第7版<sup>[11]</sup>: 首次明确提出遗传性骨病的4个纳入标准; 标题中明确将“nomenclature/classification”更改为“nosology”, 将“constitutional”更改为“genetic”; 疾病分组的结构上很大变化, 例如第1~6组是拥有共同的致病基因或者通路, 第7~16组是根据放射学所见累及特定骨的解剖位置来划分等。2010年第8版<sup>[12]</sup>: 在对第7版进行优化同时, 新增了TRPV4组和Aggrecan组, 并收录了更多的骨发育障碍。2015年第9版<sup>[13]</sup>: 随着二代测序技术的快速发展和人类对基因认识的提高, 在承认大量新基因发现的同时, 将过去一些因临床异质而重复命名的疾病合并为同一疾病。故这一版纳入疾病的数量有所减少, 而基因的数量却大幅增加。2019年第10版<sup>[14]</sup>: 在分类上与既往版本变化不大, 但此版本出现一些不编码蛋白质的基因(RMRP、miRNA)和基因之外调控序列改变(如ZPA调控序列)引起的遗传性骨病。

通过对既往版本的一些重要更新进行阐述, 看到的不仅是医学检测水平的发展, 更是人类对遗传性骨病本质的探索和认识。将此类疾病的统称从最初体质性骨病/骨骼内在疾病到后期的遗传性骨病, 也体现对发病机制的认识。早

期版本仅仅是放射学专家为了统一疾病的命名, 基于放射学特点对疾病进行命名, 后期版本则是放射学、儿科学、遗传学等方面的专家, 为了疾病的命名、诊断和研究等目的, 基于放射、临床、基因等对疾病进行分类, 并作为一门学科, 同时更侧重基因在分类上的作用。另外, 越来越多的疾病明确了相应的致病基因, 在第7版分类中有58% (215/372)的疾病明确了致病基因, 第8版为69% (316/456); 第9版为88% (385/436); 第10版为92% (425/461); 第11版为95% (735/771)。

### 分类学纳入标准及作用

很多累及多系统的遗传性疾病都有骨骼系统的改变, 但并不是所有累及骨骼系统的疾病都会出现在《分类学》中。在2006年第7版中明确提出了遗传性骨病的4个纳入标准, 并沿用到后续所有版本, 使我们对遗传性骨病的概念有准确的理解, 也避免了分类过于冗杂。具体的纳入标准包括: (1) 骨骼明显受累, 包括骨发育不良、骨发育障碍、代谢性骨病、骨骼畸形和/或肢体短缩综合征的定义; (2) 已通过同行评审并发表文章, 被OMIM等常用基因数据库收录, 发表在PubMed等数据库; (3) 有遗传学基础, 可通过有血缘关系的同个患病家庭的系谱或无血缘关系的不同患病家庭中出现相同表型证实, 或者直接通过分子分析得到证实; (4) 该疾病具有单独分类的可行性。该疾病应该是独立的疾病分类个体, 不能是某个已分类疾病的变体。例如多发性骨骺发育不良(multiple epiphyseal dysplasia, MED), 尽管涉及不同的基因(COMP、MATN3、CANT1和COL9A1等)和遗传模式, 但都是引起身材矮小和早发性骨关节病为主要特征的表型, 因此被归为同一个疾病。当然, 对于一些有争议的疾病的纳入, 尤其是那些暂未找到致病基因的疾病, 就需要国际骨骼发育不良学会(International Skeletal Dysplasia Society, ISDS)命名小组内部讨论后决定。

所有版本的《分类学》在临床和科研上均得到了广泛的采用, 也体现了《分类学》的作用。

其作用包括<sup>[12]</sup>: (1) 为疾病提供一个统一的标准命名; (2) 帮助临床医生根据主要特征对疾病先进行简单分类, 为诊断提供帮助; (3) 帮助临床医生对某一特定疾病进行多种疾病的快速鉴别诊断; (4) 为可能出现的“新”的疾病提供对照标准; (5) 分类学提供了一份涉及骨骼生长、发育和骨代谢平衡的基因目录, 这对从事医学和骨骼生物学的学者具有重大意义和启发。举个例子解释《分类学》的作用: 使用原发性肥大性骨关节病 (primary hypertrophic osteoarthropathy) 这个疾病名称在不同国家之间进行无障碍的学术交流, 临床上接诊放射学上显示广泛性长骨骨膜增生的患者, 因为广泛骨膜增生是一种骨硬化疾病, 根据《分类学》, 可以快速把疾病锁定在第25组骨硬化性疾病组, 骨硬化组包括肥大性骨关节病、Caffey病、颅骨干骺端发育不良、骨硬化症和硬化性骨化病等疾病, 患者同时合并的杵状指、进行性皮肤增厚, 可以快速鉴别诊断后初步考虑肥大性骨关节病, 根据《分类学》, 本课题组前期对这类患者首先行 HPGD 基因检测未发现变异, 通过二代测序从而首次发现 SLCO2A1 基因是引起肥大性骨关节病的另一个致病基因, 此后全面分析和研究 HPGD 和 SLCO2A1 突变对前列腺素 E2 代谢的影响, 创新性使用 COX-2 抑制剂依托考昔进行大样本量前瞻性观察研究<sup>[15]</sup>, 获得显著治疗效果, 使之成为可以药物治疗的遗传病之一。

### 《遗传性骨病分类学: 2023版》重要更新

随着测序技术的快速发展, 在最新版的《分类学》<sup>[2]</sup>, 大量新增的疾病和基因得到确认, 疾病的总数从上一版的461种增加到771种, 同时致病基因的数量也从437种增加到552种。这一版本中最重要的更新是采用了二元命名系统 (the dyadic naming system) 对疾病进行命名, 更准确地将一个疾病与它所关联的基因联系起来。为了纪念发现某种疾病的人, 很多疾病使用了发现者的名字进行命名, 但一些疾病名称容易混淆, 例如 Shprintzen-Goldberg 综合征和 Goldberg-Shprintzen 综合征是两种不同的疾病, 但如果通过

基因就可以更直接获得相关的信息, 避免产生歧义和错误。由于遗传异质性, 同个疾病可以有多个致病基因, 如果使用二元命名系统, 例如 IFITM5 基因突变导致成骨不全, 我们就可以快速地判断出这是一种以增生性骨痂、骨间膜钙化和桡骨头脱位为特征的特殊类型的 V 型成骨不全症<sup>[16]</sup>。

由于对相关疾病的进一步认识, 在最新版的《分类学》, 总的分组由42组减少到41组, 主要是由于部分组别进行了整合。将之前第5组“基底膜聚糖类”和第6组“软骨聚蛋白聚糖类”合并为新的第7组“蛋白聚糖核心蛋白疾病”, 将之前第22组“新生儿硬化性骨发育不良症”和第24组“其他硬化性骨疾病”合并为新的第25组“骨硬化性疾病”, 同时新增了第28组“甲状旁腺素信号级联的骨骼疾病”, 按照发病部位的顺序, 将两个短趾组 (现在的第18组和第19组) 放在“肢端肢中发育不良”和“肢端发育不良” (现在的第16组和第17组) 之后。有几个组别进行了重新命名, “骨质疏松及相关疾病”更名为“骨质疏松症及相关破骨细胞疾病”, 体现破骨细胞数量和/或功能的紊乱引起骨质疏松。“成骨不全症和骨密度降低”更名为“成骨不全症和骨脆性”, 体现骨脆性增加, 容易骨折才是这类疾病的本质, 例如致密性成骨不全表现出高骨密度, 但骨脆性增加。“有骨骼参与的过度生长 (身材高大) 综合征”更名为更广泛的“过度生长 (身材高大) 综合征和节段性过度生长”, AKT1 相关的 Proteus 综合征可引起仅有单个肢体甚至单指的过度生长。“颅缝早闭综合征”更名为“具有颅缝早闭的综合征”, 因为尽管该组疾病经常以颅缝早闭为特征, 但也不意味着总是以颅缝早闭为最突出的特征, 例如 SMO 相关的 Curry-Jones 综合征, 可出现斑块状皮损、多指、颅缝早闭等, 但颅缝早闭并不是最重要的体征。其他变化还包括将“短指症 (无骨骼外表现)” 更改为“孤立的短指症”, 将“短指症 (有骨骼外表现)” 更改为“短指症作为综合征的一部分”, 将“主要涉及骨骼的纤毛病”更改为“由纤毛或纤毛信号异常引起的骨骼疾病”, 将“异常矿化”更改为

“骨矿化障碍”，将“伴有或不伴有其他表现的缺指畸形”更改为“伴有或不伴有其他表现的分裂手（足）畸形”。个别疾病被重新分组，例如毛发-鼻-指（趾）综合征 1、3 型从“肢端发育不良”组转移至“短指症作为综合征的一部分”组。

### 《分类学》与其他基因数据库

令人意外的是，在新版《分类学》中，有较大的篇幅在阐述《分类学》和其他基因数据库的关系，这也体现《分类学》与其他数据库的互补作用，以及这些数据库在遗传性骨病的临床诊治、科研等方面的重要性。OMIM 主要关注人类基因变异和表型性状之间的关系，其功能包括：（1）疾病信息：阐述疾病的发现过程、临床表现、遗传方式以及疾病相关的基因等；（2）基因信息：阐述基因在染色体上定位、基因的功能、基因异常引起的表型及最新研究进展等；（3）应用方向：收录基因与表型之间关系，遗传病家系研究等。它是研究遗传性骨病最重要的数据库，《分类学》的疾病基本都有相应的 OMIM 编号，但由于《分类学》严格的纳入标准，OMIM 中涉及骨骼畸形的疾病有相当一部分不在《分类学》。Orphanet 数据库<sup>[17]</sup>收集全球包括遗传性骨病在内的各种罕见病的详细信息，信息包括疾病的概念、临床表现、流行病学数据、遗传模式和诊治方法等，同时，数据库还提供了有关罕见病药物、诊治专家和研究机构的信息。由于其收录疾病可以是极罕见或未经致病基因确认的个例，部分疾病可能仅是某种已知疾病因临床异质性表现出的变异体，但 Orphanet 数据库收录的数量众多的骨骼畸形疾病将为《分类学》的扩增提供原始病例支持。ClinGen 数据库<sup>[18]</sup>是首个包含基因和遗传变异数据的公共数据库，提供了变异的剂量敏感性，同时结合临床、人群、遗传模式、功能证据及专家评审，根据相关指南对变异进行致病性分类。但目前 ClinGen 数据库中关于骨骼疾病相关基因的数据仍在完善中，将会在未来发挥重要的作用。其他数据库包括人类基因突变数据库（The Human Gene Mutation Database, HGMD）、ClinVar 数据库和罕见病信息网（中国）等，均是诊治和

研究遗传性骨病的常用重要工具。

### 展望与总结

得益于测序技术尤其是二代测序的发展，遗传性骨病的疾病种类及致病基因数量日益增多，随着测序技术的持续发展和费用的降低，疾病种类及基因数量还将继续增加。同时，一些特殊方式导致遗传性骨病的种类也会逐渐增多，例如非编码区 RNA 突变（非编码区 RNA 基因 RNU4ATAC 突变 Roifman 综合征）、非编码调控序列突变 [SHH 基因上游 ZPA 调控序列复制引起并指症 4 型（I-V）Haas 型]、体细胞嵌合（体细胞 GNAS 基因突变引起 McCune-Albright 综合征）、旁系同源基因突变（旁系同源基因 AKT1 突变引起 Proteus 综合征）、假基因突变（假基因 ADAMTSL2 突变引起 Al-Gazali 型致命性短肢骨骼发育不良）和表观遗传学（SMARCA1 基因突变导致甲基化异常引起 Schimke 型免疫性骨质发育异常）等。

中国人口众多，遗传性骨病患者基数大，有足够的基因样本，这是我们的优势，我们也率先在国内完成了最大规模单中心遗传性骨病队列表型谱与致病基因突变的绘制<sup>[19]</sup>，并发现 COL1A1、PHEX、SCLO2A1、COL1A2 和 CLCN7 是目前我们诊治的骨发育不良中最常见的致病基因。但可惜的是在《分类学》中却鲜有国人的贡献（贺林院士团队 IHH 相关的 A1 型短指症<sup>[20]</sup>，Wu 等<sup>[21]</sup> FGF9 相关的多发性骨性联结综合征，Gong 等<sup>[22]</sup> LRP5 相关的骨质疏松症-假神经胶质瘤综合征及本研究团队 SLC02A1 相关的肥大性骨关节病<sup>[23]</sup>等）。同时，我们在对《分类学》解读的过程中发现，国内目前对遗传性骨病中一些由古希腊语组成的关键名词或疾病名称，仍未进行权威的统一翻译，例如 hypochondroplasia、achondroplasia、hypochondrogenesis 和 achondrogenesis 等。希望国内有更多的人和团队合作一起完成多中心更大规模的队列研究，甚至去发现新的疾病或致病基因，推动国内遗传性骨病的快速发展。

总之，遗传性骨病是一类罕见的、复杂的、异质性强的疾病，对遗传性骨病更好地治疗、预后判断及遗传咨询，就需对相应疾病准确地

诊断和认识,而《分类学》就是诊断和认识遗传性骨病的重要工具。同时由于检测技术的快速发展,也要以动态的、持续发展的眼光去对待它的更新。最后,希望国内有更多的人去关注《分类学》和遗传性骨病,从而推动国内遗传性骨病的发展。

## 参 考 文 献

- [1] Cho SY, Jin DK. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20: 187-91.
- [2] Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, *et al.* Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191: 1164-1209.
- [3] Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, *et al.* Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182: 2297-2316.
- [4] 章振林, 张增, 魏哲. 遗传性骨病及二代测序技术应用进展 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10: 203-208.
- [5] No authors list. A nomenclature for Constitutional (intrinsic) Diseases of Bones [J]. *J Pediatr*, 1971, 78: 177-179.
- [6] No authors list. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone: revision—May 1977 [J]. *Am J Med Genet*, 1979, 3: 21-6.
- [7] No authors list. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone. revision, May, 1983 [J]. *Ann Radiol (Paris)*, 1983, 26: 457-62.
- [8] Beighton P, Giedion ZA, Gorlin R, *et al.* International classification of osteochondrodysplasias. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone [J]. *Am J Med Genet*, 1992, 44: 223-229.
- [9] International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone [J]. *Am J Med Genet*, 1998, 79: 376-382.
- [10] Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001) [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 113: 65-77.
- [11] Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A: 1-18.
- [12] Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A: 943-968.
- [13] Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A: 2869-2892.
- [14] Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179: 2393-2419.
- [15] Li SS, He JW, Fu WZ, *et al.* Clinical, biochemical, and genetic features of 41 Han Chinese families with primary hypertrophic osteoarthropathy, and their therapeutic response to etoricoxib: results from a six-month prospective clinical intervention [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32: 1659-1666.
- [16] Hamosh A, Amberger JS, Bocchini C, *et al.* Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®): Victor McKusick's magnum opus [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185: 3259-3265.
- [17] Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database [J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28: 165-173.
- [18] Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, *et al.* ClinGen—the clinical genome resource [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2235-2242.
- [19] Li S, Lyu S, Fu W, *et al.* Clinical and genetic profiles of 985 Chinese families with skeletal dysplasia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136: 1485-1487.
- [20] Gao B, Guo J, She C, *et al.* Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1 [J]. *Nat Genet*, 2001, 28: 386-388.
- [21] Wu XL, Gu MM, Huang L, *et al.* Multiple synostoses syndrome is due to a missense mutation in exon 2 of FGF9 gene [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85: 53-63.
- [22] Gong Y, Slee RB, Fukai N, *et al.* LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*, 2001, 107: 513-523.
- [23] Zhang Z, Xia W, He J, *et al.* Exome sequencing identifies SLCO2A1 mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90: 125-132.

(收稿日期: 2023-09-18)