

Noonan 综合征的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组

执笔:李辛 王秀敏 王剑 傅立军 罗小平 傅君芬 沈亦平

【摘要】 Noonan 综合征是一种以特殊面容、身材矮小、先天性心脏病和胸廓畸形等为主要表现的常见遗传综合征,其发病主要与 RAS-MAPK 信号通路异常相关。现已明确 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*KRAS* 等至少 16 种基因与 Noonan 综合征等发病相关。国内目前对于 Noonan 综合征的诊治仍缺乏经验。本文对 Noonan 综合征的临床表现、发病机制、诊断标准、治疗方案等进行了总结,旨在提高中国的医务工作者对 Noonan 综合征的诊断水平,并对患者的临床管理提供建议。

【关键词】 Noonan 综合征; 特殊面容; 先天性心脏病; 身材矮小; 实践指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.017

Clinical practice guidelines for Noonan syndrome Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Li Xin, Wang Xiumin, Wang Jian, Fu Lijun, Luo Xiaoping, Fu Junfen, Shen Yiping

【Abstract】 Noonan syndrome is a common genetic disease characterized by peculiar face, short stature, congenital heart disease and thoracic deformity. The pathogenesis of Noonan syndrome is mainly related to abnormal Ras-MAPK signal pathway which involves more than 16 genes including *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* and *KRAS*. At present, there is a lack of experience in the diagnosis and treatment of Noonan syndrome in China. This guideline has summarized the clinical manifestation, pathogenesis, diagnostic criteria and treatment for Noonan syndrome, with an aim to improve the diagnostic level and clinical management of patients with this syndrome.

【Key words】 Noonan syndrome; Peculiar face; Congenital heart disease; Dwarfism; Practice guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.017

1 简介

1.1 遗传方式和发病率 Noonan 综合征 (Noonan syndrome, NS) 1968 年由 Jacqueline Noonan 首次报道,曾被认为是一类常染色体显性遗传病,但也有少数病例呈常染色体隐性遗传^[1-2]。国外报道 NS 在活产儿中的发病率为 1/2500~1/1000,为仅次于 21-三体综合征的常见合并先天性心脏缺陷的综合征,国内目前对该病的发病率尚缺乏统计^[1-3]。

1.2 临床表现 NS 的主要临床表现包括特殊面容、先天性心脏病、身材矮小、颈蹼、胸廓畸形、视力异常、听力损失、发育迟缓、喂养困难、隐睾等。其特征性面容在不同的年龄阶段具有一定的差异。婴幼儿期的特点为前额大、高腭弓、宽眼距、睑下垂、短鼻、鼻根宽、低耳位、上唇饱满呈噘嘴样、短颈及后发际低;儿童-青春期则以倒三角脸型、头发卷曲、前额宽、低耳位、颈蹼及小下颌为特征;成人期表现为前额发际线高、倒三角脸型、低耳位、明显的面部皱纹及鼻唇沟。但随着年龄的

增大,患者的面容越来越不典型。80% 以上的 NS 患者具有先天性心脏病,常见的类型包括肺动脉瓣狭窄 (pulmonary valvar stenosis, PVS)、肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 以及房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 等。50%~70% 的患者伴有身材矮小,表现为出生时身高正常,但之后逐渐落后于同龄儿,部分 NS 患者身高可正常^[4]。2019 年发表的一项对中国的 103 例 NS 患者的队列研究表明,约 64.1% 的患者具有身材矮小的表型^[5],其他较常见的临床症状为胸廓畸形,多数表现为鸡胸、漏斗胸及肋骨外翻;视力异常以斜视、弱视、近视及远视等多见;喂养困难常见于婴幼儿期;少数 NS 可伴随听力损失 (低/高频听阈听力缺失、部分内耳结构异常)。国内研究亦表明, *PTPN11* 突变患儿听力损失的发生率高于其他突变,且以神经感应性耳聋为主^[5-6]。此外,隐睾是男性 NS 患者的常见症状^[6]。NS 胎儿的宫内表现则包括羊水过多、胎儿颈后透明带增宽、颈部淋巴水囊瘤、胎头相对较大、心脏和肾脏异常等^[7-9]。

2 发病机制

2.1 致病基因 NS的发病与丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(RAS-mitogen-activated protein kinase, RAS-MAPK)的信号上调有关。RAS-MAPK通路是广泛分布的重要细胞信号转导途径,可将生长因子、细胞因子、激素等细胞外信号转导至细胞内,促进细胞的增殖、分化、代谢等。当细胞膜表面受体与激素等信号分子结合后,细胞表面受体发生磷酸化,导致生长因子受体结合蛋白2的募集,与鸟嘌呤核苷酸交换因子形成复合体,使GDP-RAS转变为具有活性的GTP-RAS。活化的RAS蛋白再通过一系列的磷酸化反应,激活RAF-MEK-ERK级联反应。最终,激活的ERK信号分子进入细胞核内,调节下游基因的转录,并对刺激信号作出反应。与NS相关的致病基因均编码上述信号通路中的重要蛋白^[10-11]。2001年,Tartaglia等^[12]发现了NS的首个致病基因PTPN11。截至目前,研究者共发现16种基因的变异与NS的发病相关,具体包括PTPN11、SOS1、RAF1、BRAF、HRAS、KRAS、NRAS、SHOC2、MAP2K1、MAP2K2、CBL、RIT1、RASA2、A2ML1、SOS2和LZTR1等。除LZTR1外,其发病均呈常染色体显性遗传^[2,4,12]。

2.2 基因型与表型的对应关系和病理生理学机制 PTPN11为NS最常见的致病基因,定位于染色体12q24.1区。仅50%的NS患者携带PTPN11的错义突变,均属于功能获得性突变,且主要聚集于其蛋白质产物的N-SH2和SHP-2的PTP两个功能域,其中以第8外显子中的N308D突变最为常见^[13-14]。对PTPN11基因缺陷小鼠进行的研究表明,PTPN11编码的SHP-2蛋白对于胚胎心脏瓣膜的发育至关重要。SHP-2蛋白参与调控的Ras/MAPK信号通路与一系列生长因子和细胞因子的信号转导有关,例如生长激素(growth hormone, GH)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等,其变异将导致身材矮小、骨骼畸形等多种NS表型^[15]。与非PTPN11突变型患者相比,PTPN11突变患者更多源于家族遗传,PVS、房间隔缺损、身材矮小、隐睾的发生率较高,同时可能与幼年单核细胞增多症(Juvenile myelomonocytic leukaemia, JMML)的发生相关,内地及香港地区的NS研究也有类似报道^[5,16-20]。

SOS1基因为NS次常见的致病基因,位于染色体2p22-p21区,约占NS患者的20%。SOS1编码的蛋白质产物为RAS特异性的鸟嘌呤核苷酸交换因子,能够使RAS-GDP转变为具有活性的RAS-GTP,是

RAS-MAPK信号通路的重要因子之一。绝大多数SOS1突变为错义突变,突变主要集中于DH、PH、REM、CDC25等4个功能区^[21]。SOS1突变的NS外胚层异常的发生率较高,但智力障碍、身材矮小和房间隔缺损的发生率较PTPN11突变患儿少^[22-24]。

5%~15%的NS患者携带RAF1基因的突变。RAF1位于染色体3p25区。RAF-MEK-ERK级联是重要的RAS效应途径。共有3种RAF丝氨酸-苏氨酸激酶(ARAF、BRAF、RAF1)参与激活MEK-ERK级联^[25-27]。研究者发现,RAF1突变的NS肥厚性心肌病的发生率明显增多,同时与特异性的热点突变位点相关,包括Ser259和Ser621^[28-30]。

大约2%的NS患者可检测到染色体12p12.1区KRAS基因的胚系突变。有研究表明,携带KRAS突变的NS患者认知问题较为严重,均存在轻至中度的认知障碍^[31-32]。

SHOC2是2009年发现的NS相关基因,定位于染色体10q25区,是广泛表达的蛋白质和RAS-MAPK信号通路的正调节剂,其错义突变c.4A>G(p.Ser2Gly)可提供1个十四酰化氨基末端的识别位点,十四饱和脂肪酸可与之结合,导致目标基因的表达,从而上调RAS-MAPK通路。与其他NS相比,SHOC2突变所致的NS伴有稀疏易脱落的毛发、明显的多动行为、以及更多的二尖瓣发育不良和房间隔缺损^[33-34]。

其他相对常见的NS致病基因包括CBL、RIT1、BRAF等。CBL定位于染色体11q23.3区,其产物为一种普遍表达的E3泛素连接酶,能够负性调节受体酪氨酸激酶下游的细胞内信号转导。CBL突变的NS患者除常见的特殊面容、发育迟缓、隐睾外,还伴有左心房扩大、二尖瓣、主动脉瓣狭窄、二尖瓣关闭不全及JMML的易感性等特异性表现^[35-37]。2013年,Aoki等^[38]明确了RIT1是NS的致病基因之一。RIT1位于染色体1q22区,编码产物为RAS蛋白亚型。RIT1突变的NS患者除具有特殊面容、身材矮小、先天性心脏病等典型的NS表型外,还具有较高的HCM发病率。BRAF是RAS-MAPK通路中的重要因子,参与激活MEK-ERK级联。该基因位于染色体7q34区,其突变常与心-面-皮肤综合征(cardio-facio-cutaneous syndrome, CFC)相关,但在符合NS诊断的个体中也有BRAF突变的报道,但病例较少。携带BRAF突变的患儿具有典型的NS特征,但无CFC相关的皮肤异常^[39]。

3 疾病诊断

3.1 临床表型诊断 目前对NS的诊断仍然依靠临

床诊断标准,最常用的诊断标准是荷兰学者 van der Burgt 于 1994 年提出的^[40]:(1)若患者有典型的面容特征,则仅需满足 2~6 其中 1 条主要条件或 2~6 其中 2 条次要条件;(2)若患者的面容特征仅提示 NS(次要条件 1),则需达到 2~6 其中 2 条主要条件或 2~6 其中 3 条次要条件(表 1)。

表 1 Noonan 综合征临床常用诊断标准

特征	主要标准	次要标准
面容	典型的特殊面容	特殊面容
心脏	PVS、HCM、NS 典型的心电图改变	其他心脏缺陷
身高	<同性别同年龄的第 3 百分位	<同性别同年龄的第 10 百分位
胸廓	鸡胸或漏斗胸	胸廓宽
家族史	一级亲属确诊 NS	一级亲属拟诊 NS
其他	以下条件同时具备:智力落后、隐睾和淋巴管发育不良	具备以下条件之一:智力落后、隐睾和淋巴管发育不良

3.2 分子诊断技术 对有 NS 表型的女性患者,应首先进行染色体核型分析,以排除 Turner 综合征,之后再进一步通过基因检测明确诊断。基因检测时,应考虑:(1)阳性结果可确认 NS 的诊断;(2)阴性结果不能排除诊断。传统的 NS 指南认为,对于疑似 NS 的个体,应首先进行 *PTPN11* 基因的测序,因为该基因的变异可解释最多的病例。若结果为正常,则应借助表型来指导下一个基因的选择。若发育迟缓不存在或很轻微,并存在 CFC 综合征样皮肤和毛发发现,患者正常身材,则应考虑对 *SOS1* 基因进行测序;若存在 HCM,应考虑对 *RAF1* 基因进行测序;对有显著发育迟缓或认知障碍者,应考虑对 *KRAS* 基因进行测序;对毛发稀疏、稀薄、生长缓慢者,应考虑对 *SHOC2* 基因进行测序。此外,若明确患者携带基因变异,则需要同时对其父母进行检测^[6]。有研究表明,直接使用高通量测序法对具有 NS 表型的患者进行检测,能够更高效地明确患者的致病基因,尤其是对于表型不典型的 NS 患者。国内近期的研究表明,全外显子组测序等可明显促进 NS 患者的早期诊断^[5,41]。

3.3 产前诊断 产前诊断的必要条件是患者携带明确的致病变异。若患者父母拟再次生育,建议在妊娠前进行遗传咨询。通常在孕 9~13 周行绒毛穿刺,或者在孕 17~22 周行羊膜腔穿刺获取胎儿样本。针对家系已知的致病变异,对胎儿 DNA 进行变异分析。

4 临床治疗与遗传咨询

4.1 NS 患者的治疗 NS 患者诊断明确后,需完善包括心血管系统、生长发育、内分泌、骨骼、泌尿生殖系统、消化道、血液、肿瘤、神经、视力及听力等方面的评估^[6]。目前 NS 尚无特效治疗,仍以对症为主。对于

心血管系统的异常如 PVS,可根据狭窄程度,选择定期随访、介入治疗或外科手术。伴有 HCM 的 NS 患者病情和预后的差异很大,部分患者可因病情进展较快而早期死亡,而约 17% 伴有 HCM 的 NS 婴幼儿的心肌肥厚可自行缓解。除定期随访外,可采用 β 受体阻滞剂等药物治疗,或通过外科手术切除肥厚的心肌以缓解流出道梗阻^[42]。2007 年,美国食品和药管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 及中华医学会儿科内分泌遗传代谢学组指南也推荐将重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 用于治疗 NS 所致的身材矮小^[43]。FDA 批准的剂量可至 0.066 mg/kg * d,但该治疗也存在争议,需考虑 NS 存在的 HCM 和肿瘤风险^[1]。胰岛素样生长因子 (IGFs) 为有丝分裂促进剂,除对正常组织有增殖效应外,还参与多种肿瘤的发生、发展过程,并能够影响肿瘤的生物学行为^[44]。故在 NS 患者的 rhGH 的治疗过程中,需要密切监测 IGF1、心脏超声等。对有听力损失者,需及时转至耳鼻喉专科就诊,及时给予助听器或人工耳蜗治疗,可获得较好的疗效^[45]。

4.2 遗传咨询 在 NS 的致病基因中,除 *LZTR1* 外,其他均呈常染色体显性遗传,且大多为新生 (*de novo*) 突变,即父母为正常基因型。但需注意的是,在罕见的情况下,表型正常的父母也可能是性腺嵌合体。因此,在发现了先证者的致病变异后,需要验证其父母的基因型并评估父母的临床表型。若父母的基因型均正常,则其再次生育患病后代的风险较低。鉴于其属于性腺嵌合的可能性仍高于一般人群,仍建议其进行产前咨询。

综上所述,NS 可通过临床表现诊断,基因检测可明确其遗传学病因。NS 的发病率不低,症状累及全身多个系统,疾病管理涉及多学科合作,早期识别、明确遗传学病因、及时评估治疗,将有助于改善患者的预后。

参与本指南撰写的专家名单:李辛、王秀敏、沈亦平(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌代谢科、医学遗传科);沈亦平(美国波士顿儿童医院遗传及基因组部);王剑(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心分子诊断实验室、医学遗传科);傅立军(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心血管内科);罗小平(华中科技大学同济医院儿科);傅君芬(浙江大学附属儿童医院内分泌科)

参与本指南审定的专家名单:韩哲(美国儿童国家医学中心肿瘤与免疫学研究中心);钟侃言(香港大学李嘉诚医学院儿童及青少年科学系);李巍(国家儿童医学中心);首都医科大学附属北京儿童医院遗传与出生缺陷防治中心;北京市儿科研究所出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室;儿科重大疾病研究教育部重点实验室);邱正庆(北京协和医院儿科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 333-342. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)61023-x.
- [2] Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic *LZTR1* variants[J]. *Genet Med*, 2018, 20(10): 1175-1185. DOI: 10.1038/gim.2017.249.
- [3] Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet*, 1985, 21(3): 493-506. DOI: 10.1002/ajmg.1320210312.
- [4] Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(1): 33-39. DOI: 10.1038/jhg.2015.114.
- [5] Li X, Yao R, Tan X, et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(4): 290-299. DOI: 10.1111/cge.13588.
- [6] Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): 746-759. DOI: 10.1542/peds.2009-3207.
- [7] Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(9): 936-942. DOI: 10.1038/ejhg.2012.285.
- [8] Schluter G, Steckel M, Schiffmann H, et al. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites[J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(7): 574-576. DOI: 10.1002/pd.1189.
- [9] Lee KA, Williams B, Roza K, et al. *PTPN11* analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings[J]. *Clin Genet*, 2009, 75(2): 190-194. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01085.x.
- [10] Schubert S, Shannon K, Bollag G, et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(4): 295-308. DOI: 10.1038/nrc2175.
- [11] Matozaki T, Murata Y, Saito Y, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP-2: a proto-oncogene product that promotes Ras activation[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(10): 1786-1793. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01257.x.
- [12] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(4): 465-468. DOI: 10.1038/ng772.
- [13] Yoon SR, Choi SK, Eboeime J, et al. Age-dependent germline mosaicism of the most common Noonan syndrome mutation shows the signature of germline selection[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(6): 917-926. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.05.001.
- [14] Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(6): 1555-1563. DOI: 10.1086/340847.
- [15] Chen B, Bronson RT, Klamann LD, et al. Mice mutant for *Egfr* and *Shp2* have defective cardiac semilunar valvulogenesis[J]. *Nat Genet*, 2000, 24(3): 296-299. DOI: 10.1038/73528.
- [16] Yu KPT, Luk HM, Leung GKC, et al. Genetic landscape of RASopathies in Chinese: Three decades' experience in Hong Kong[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(2): 208-217. DOI: 10.1002/ajmg.c.31692.
- [17] Sznajder Y, Keren B, Baumann C, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the *PTPN11* gene[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(6): e1325-1331. DOI: 10.1542/peds.2006-0211.
- [18] Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3359-3364. DOI: 10.1210/jc.2003-032091.
- [19] Zenker M, Buheitel G, Rauch R, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(3): 368-374. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.032.
- [20] Zandrino F, Curone P, Benzi L, et al. Value of an early arteriographic acquisition for evaluating the splanchnic vessels as an adjunct to biphasic CT using a multislice scanner[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(5): 1072-1079. DOI: 10.1007/s00330-002-1566-0.
- [21] Lepri F, De Luca A, Stella L, et al. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations[J]. *Hum Mutat*, 2011, 32(7): 760-772. DOI: 10.1002/humu.21492.
- [22] Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1): 70-74. DOI: 10.1038/ng1926.
- [23] Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1): 75-79. DOI: 10.1038/ng1939.
- [24] Zenker M, Horn D, Wiczorek D, et al. *SOS1* is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-faciocutaneous syndrome[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(10): 651-656. DOI: 10.1136/jmg.2007.051276.
- [25] Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(11): 875-885. DOI: 10.1038/nrm1498.
- [26] Schreck R, Rapp UR. Raf kinases: oncogenesis and drug discovery[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(10): 2261-2271. DOI: 10.1002/ijc.22144.
- [27] Leicht DT, Balan V, Kaplun A, et al. Raf kinases: function, regulation and role in human cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1196-1212. DOI: 10.1016/j.bbamer.2007.05.001.
- [28] Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis[J]. *Mol Syndromol*, 2010, 1(1): 2-26. DOI: 10.1159/000276766.
- [29] Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with

- hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(8): 1007-1012. DOI: 10.1038/ng2073.
- [30] Chen H, Li X, Liu X, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy; results from a Chinese cohort[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 29. DOI: 10.1186/s13023-019-1010-z.
- [31] Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, et al. Germline missense mutations affecting *KRAS* isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(1): 129-135. DOI: 10.1086/504394.
- [32] Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(2): 131-135. DOI: 10.1136/jmg.2006.046300.
- [33] Cordeddu V, DiSchiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein Nmyristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9): 1022-1026. DOI: 10.1038/ng.425.
- [34] Ekvall S, Hagenas L, Allanson J, et al. Co-occurring *SHOC2* and *PTPN11* mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(6): 1217-1224. DOI: 10.1002/ajmg.a.33987.
- [35] Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, et al. Heterozygous germline mutations in the *CBL* tumor suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(2): 250-257. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.06.015.
- [36] Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline *CBL* mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 794-800. DOI: 10.1038/ng.641.
- [37] Perez B, Mechinaud F, Galambrun C, et al. Germline mutations of the *CBL* gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(10): 686-691. DOI: 10.1136/jmg.2010.076836.
- [38] Aoki Y, Niihori T, Banjo T, et al. Gain-of-function mutations in *RIT1* cause Noonan syndrome: a RAS/MAPK pathway syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(1): 173-180. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.05.021.
- [39] Sarkozy A, Carta C, Moretti S, et al. Germline *BRAF* mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(4): 695-702. DOI: 10.1002/humu.20955.
- [40] van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1994, 53(2): 187-191. DOI: 10.1002/ajmg.1320530213.
- [41] Xu S, Fan Y, Sun Y, et al. Targeted/exome sequencing identified mutations in ten Chinese patients diagnosed with Noonan syndrome and related disorders [J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(1): 62. DOI: 10.1186/s12920-017-0298-6.
- [42] Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(7): 629-634. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305047.
- [43] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases of the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics, Liang Y. Recommendations for the standard utilization of recombinant human growth hormone in pediatric clinic[J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [44] 梁雁, 罗小平. 高度重视重组人生长激素在儿科临床的规范化应用及安全性监测[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6): 401-405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.001.
- Liang Y, Luo XP. Attach great importance to the standardized application and safety monitoring of recombinant human growth hormone in pediatrics[J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51(6): 401-405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.001.
- [45] Scheiber C, Hirschfelder A, Gröbel S, et al. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(6): 889-894. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.02.016.

(收稿日期:2019-01-21)

(本文编辑 李岭)

• 消息 •

《中华医学遗传学杂志》自 2019 年由双月刊变更为月刊

随着医学遗传学的快速发展,本刊正在受到越来越多的关注,来稿量不断增加。为缩短报道时差、丰富栏目、活跃交流,经中国科学技术协会、中华医学会和国家新闻出版总署批准,《中华医学遗传学杂志》自 2019 年起由双月刊变更为月刊发行,定价为每期 25.00 元,全年 300.00 元。之前在邮局订阅的用户,可直接联系编辑部(028-85501165),通过补差价的方式购齐全年 12 期。

《中华医学遗传学杂志》编辑部