

指(趾)骨异常及其相关基因研究进展

何文斌¹ 李汶^{1,2△}

(1 中南大学生殖与干细胞工程研究所 2 中信湘雅生殖与遗传专科医院 湖南 长沙 410078)

摘要 指(趾)骨异常是人群中较为常见的一种遗传缺陷,一般为常染色体显性遗传,也有少数以常染色体隐性遗传的方式传递,包括四肢大范围的缺失缺陷,也包括细微的指(趾)数目、长度、解剖形态结构的变化,是由于遗传进化过程中的变异或发育过程中的不良因素(如异常子宫内环境)所致。指(趾)骨异常可以分为多指(趾)并指(趾)症(Synpolydactyly,SPD)、手足裂畸形(split-hand/split-foot malformation,SHFM)和短指(趾)(Brachydactyly, BD)。本文综述了指(趾)骨异常的分类及其遗传特点,总结了指(趾)骨异常畸形相关基因的研究进展。

关键词 指(趾)骨异常;遗传特点;相关基因;研究进展

中图分类号 R68 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)26-5182-04

Finger (toe) Abnormality and the Latest Relative Genetic Research

HE Wen-bin¹ LI Wen^{1,2△}

(1 The institute of Reproduce and Stem Cell Engineering, Central South University, Changsha, Hunan, 410078;

2 Reproductive& Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, Hunan, 410078 China)

ABSTRACT : Finger (toe) abnormality is common in genetic defect, which includes large-area defect of four limbs, subtle change of the number, length and structure of anatomic form of finger (toe). These are led by heteromorphosis in the process of inheritance and unhealthy factors (such as environment in uterus). Most of the time, it's mode of inheritance is autosomal dominant inheritance, Sometimes, also autosomal recessive inheritance. Finger (toe) abnormality includes Synpolydactyly (SPD), split-hand/split-foot malformation (SHFM) and Brachydactyly (BD). This essay summarize the category of finger (toe) abnormality, its feature of inheritance and the latest genetic research on finger (toe) abnormality.

Key words: Finger (toe) abnormality; Feature of inheritance; Relative gene; Research

Chinese Library Classification(CLC): R68 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)26-5182-04

先天畸形(malformation)是指出生前在外形或体内有可识别的、并非由分娩损伤所引起的结构或功能上的缺陷(不包括代谢缺陷)。新生儿四肢先天畸形的发生率为 1/500 到 1/1000,包括大范围的缺失缺陷,也包括细微的指(趾)数目、长度、解剖形态结构的变化,是由于遗传进化过程中的变异或发育过程中的不良因素(如异常子宫内环境)所致^[1]。指(趾)骨异常畸形的一般分为:多指(趾)并指(趾)症(Synpolydactyly,SPD)、手足裂畸形(split-hand/split-foot malformation,SHFM)和短指(趾)(Brachydactyly, BD)。

本文综述了指(趾)骨异常畸形的分类及遗传特点,总结了指(趾)骨异常相关基因的研究进展。

1 多指(趾)并指(趾)症(Synpolydactyly,SPD)

多指(趾)并指(趾)症(Synpolydactyly)是最常见的先天性肢体畸形之一,它是由于四肢在形成过程中出现了错误而引起的。根据文献报道多指(趾)并指(趾)症大部分为常染色体显性遗传,也有少数以常染色体隐性遗传的方式传递。其临床表现可以为独立发生,也可以作为综合征的一部分出现。在新生儿中的发生率约为 0.30‰~1.90‰^[2]。多指(趾)并指(趾)症严重影响

患者身心健康,对多指(趾)并指(趾)症的研究可以帮助人们更好地揭示肢体发育的过程和机理以及指导产前诊断。因此,其一直受到研究者的广泛关注。

1.1 多指(趾)的分类及相关基因的研究

多指(趾)是一种最常见的先天重复性四肢畸形,表现为一个或多个指(趾)全部或部分的重复发生。据估计,多指(趾)在人群中的发生率为 5‰~19‰,其发病特点是男性高于女性,大致为 5:1,右手多于左手,比例为 2:1。多指(趾)分为综合征型和非综合征型两大类。Tentamy 和 McKusick 按照受累指(趾)发生的位置,将非综合征型的多指(趾)分为轴前(桡侧,preaxial polydactyly-PPD)和轴后(尺侧,posterior polydactyly-PAP)多指(趾)两大类。轴前多指(趾)又分为 I 型(拇指多指)、II 型(拇指三趾骨多指)、III 型(食指多指)和 IV 型(多趾并指),其中 I 型多指又被进一步分为 6 个亚型。轴后多指(趾)又根据额外指发育的情况分为发育良好的“A”型和发育不良的“B”型。轴后多指(趾)的发生率高于轴前多指(趾),某些人群中其发生率高达 20‰。此外,许多综合征中也伴有多指(趾)。先天性并指畸形是手畸形中发病率较高的畸形,仅次于多指畸形为第二位^[3]。

到目前为止,对多指(趾)基因的研究取得了一定的进展,特别在人的多指(趾)方面,已经定位了一些与多指(趾)相关的基因。从研究结果来看,主要集中在的 2 号和 7 号染色体。另外,人染色体 13q21-q32 和 19p13-p13.2 等区域也存在多指(趾)基因。

△通讯作者 李汶 E-mail:lwliwen@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-04-06 接受日期 2012-04-29)

目前已了解到与肢发育有关的基因有 Shh 基因、Lmbr1/C7orf2 基因、Lmbr2 基因、Hox 基因、Gli 基因、EN2(engrailed 2)基因、FGF 基因、Fgf 受体基因、RAR (retinoic acid receptors) 基因、WNT 基因、BMP(bone morphogenetic protein)基因、同源盒基因等等^[3]。

1.2 并指(趾)的分类及相关基因的研究

根据国内外报道,对每型并指的治疗基因进行了研究。并指 I 型:3/4 手指和 2/3 脚趾并趾。基因定位于 2q34-q36。并指 II 型:并多指,即 SPD。并多指(趾)属于非综合征性并指(趾)II 型,是一种十分罕见的常染色体显性遗传的肢端畸形,主要表现为第 3、4 指和第 4、5 趾的软组织合并,并可在合并的指(趾)蹼中发现部分或完全复制的额外的指(趾)。所有 SPD 患者均以并指(趾)为共有的主要表型,伴有或不伴有多指(趾)表现。根据 SPD 的遗传异质性,可将其分为三个亚型。其分类和致病基因见表 1。SPD1(MIM 186000)为具有典型 SPD 表现的亚型,患者呈现手部中轴位、足部轴后位 SPD 表现,位于 2q31 的 HOXD13 基

因是确定的致病基因。HOXD13 基因位于 HOXD13 基因簇 5' 最末端,包含两个外显子,编码 335 个氨基酸残基构成的转录因子。目前发现,所有导致 SPD1 的 HOXD13 基因突变均集中于这两个结构域内,突变类型包括插入、缺失和错义突变三大类,其中由于碱基插入而导致的多聚丙氨酸链延展突变是 SPD1 常见的发病原因;SPD2(MIM 608180)表现为手部中轴位或轴后位、足部轴后位的 SPD,致病基因 FBLN1 定位于 22q13.31;SPD3 (MIM 610234) 亦为手部中轴位、足部轴后位 SPD 表型,通过全基因组范围的连锁分析,将该表型定位在 14q11.2-q12,目前尚未找到致病基因^[4]。并指型:4/5 手指并指,也称环指和小指并指(ring and little finger syndactyly)。该型并指趾畸形表现为第 4、5 指完全的双侧并指,通常是软组织并指,偶尔也会发生远端指骨融合,第 5 指很短且没有中节指骨或中节指骨发育不全,足不受累。并指型:所有手指都并指,定位于 7q36 的 LMBR1 基因。并指型:3/4 手指并指,掌骨和跖骨融合,2/3 脚趾并趾。基因定位于 2q31-q32 的 HOXD13。

表 1 目前存在的并指 II 型(SPD)致病基因一览
Table 1 The list of disease-causing genes of Synpolydactyly in hypotype

Hypotype	OMIM	Disease-causing gene	Position	Remark
SPD1	#186000	HOXD13	2q31.1	并指 II 型
SPD2	#608180	FBLN1	22q13.31	并指 II 型
SPD3	#610234	无	14q11.2-q12	并指 II 型

2 手足裂畸形 (split-hand/split-foot malformation, SHFM)

手足裂畸形(split-hand/split-foot malformation, SHFM)是一种严重影响患者精细活动的先天性肢端畸形。起因是四肢端骨(autopod)正中轴发育不全而剩余指(趾)呈不同模式的融合,表现为手足中央裂隙、并指(趾)、指(趾)骨及掌(跖)骨发育不全。有些病人还表现为外胚层和颅面部发育不良、智力发育迟缓以及口面裂等。Jensen 等调查结果显示丹麦新生儿手足裂畸形的发病率大约为 1/90,000。Elliott 等调查加拿大马尼托巴(Manitoba)地区的手足裂畸形(SHFM)的发生率,其结果显示新生儿的发病率是 1/19,784。手足裂畸形可呈不同遗传方式,有典型常染色体显性遗传、非孟德尔遗传方式不规则常染色体显性遗传(表现外显率降低和/或表现度变异)、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传等,绝大多数单独发生的非综合征型手足裂畸形表现典型的常染色体显性遗传传递^[5]。人类手足裂畸形目前已定位于 5 个遗传位点: SHFM1(MIM 183600)、SHFM2(MIM 313350)、SHFM3(MIM 246560)、SHFM4(MIM 605289)和 SHFM5(MIM 606708),分别位于人染色体 7q21^[6-7]、Xq26^[8-9]、10q24^[10-12]、3q27^[13]和 2q31^[14,15]。

2.1 手足裂畸形 I 型

手足裂畸形 I 型(SHFM1),定位于 7q21.2-q21.3。呈常染色体显性遗传方式传递。目前确定的大多数 SHFM1 患者是检测到细胞遗传学异常确定的,包括染色体 7q21 区域的缺失、倒位、易位等。Schere^[6]和 Ackower 等^[7]发现 DSSI、DLX5、DLX6 基

因的缺失或在发育阶段的表达不足可能导致 SHFM 的表型。

2.2 手足裂畸形 II 型

手足裂畸形 II 型(SHFM2),定位于 Xq26,呈 X 连锁显性遗传,性状完全表达时,单指/趾或手和足裂,主要是蹼状指/趾型。家族内男性多于女性患者,其它的女性患者为明显的中度表达,通常的表现型是部分并指/趾、掌骨和指骨发育不良,以及手骨畸形。半合子男性和假定全合子女性表现为典型的手/足裂,而仅有部分的专性杂合子女性表现为更轻的表达度^[16]。

Faiyazul Haque 等^[17]通过连锁得知 SHFM2 区域可能的候选基因有 FGF13 基因和 TDU 基因。

2.3 手足裂畸形 III 型

手足裂畸形 III 型(SHFM3),定位于 10q24-q25。呈常染色体显性遗传传递,表型不一,从典型缺指/趾畸形到部分的指/趾缺失和指端发育不全。Roscioli 等^[18]认为 SHFM3 相关畸形的主要诊断特征包括指/趾甲发育异常,足部的症状比手更严重,无伴发耳聋、智力迟钝等 EEC 综合症的典型特征等。

De Mollerat 等^[12]首先发现了染色体 10q24.3 区域 DNA 重复突变与 SHFM3 手足裂畸形的相关性,他们通过 Southern 杂交、脉冲电泳、剂量分析方法分析不同家系的 7 个 SHFM 病人,发现最大的重复区域包括了至少六个基因: HUG1、TLX1、LBX1、BTRC、POLL 和 FBXW4,最小的重复区域包含了 LBX1、BTRC、POLL 和 FBXW4 基因的一部分(6-9 号外显子)。他们并且推测 FBXW4 基因和 BTRC 基因表达异常可能与肢体发育异常有关。

2.4 手足裂畸形 型

手足裂畸形 型(SHFM4) ,呈常染色体显性遗传传递 ,定位于 3q27。临床表型不一 ,家系成员不会伴有肢体外的明显畸形。目前已经明确 SHFM4 的致病基因为 TP63。

2.5 手足裂畸形 型

手足裂畸形 型(SHFM5) ,定位于 2q24.3-q31。其候选基因

有 HOXD10-HOXD13 和 EVX2,他们的缺失都可以导致四肢异常。然而 HOXD13 的点突变都可以引起并指 / 趾多指 / 趾畸形。位于 SHFM5 关键区域的之间的候选基因包括 DLXI 和 DLX2 基因 ,他们杂合或纯合缺失小鼠并不会表现四肢异常^[18]。其分类和致病基因见表 2。

表 2 目前存在的手足裂畸形各亚型致病基因一览
Table 2 The list of disease-causing genes of SHFM in hypotype

Hypotype	OMIM	Disease-causing gene	Position	Remark
SHFM	#183600	DSS1、DLX5 和 DLX6	7q21.2-q21.3	
SHFM	#313350	FGF13 和 TDU	Xq26	
SHFM	#246560	HUGI、TLXI、LBXI、BTRC、POLL 和 FBXW4	10q24-q25	10q24.3 区域 DNA 重复突变
SHFM	#603273	TP63	3q27	
SHFM	#606708	HOXD10-HOXD13	2q24.3-q31	

3 短指(趾)(Brachydactyly, BD)

短指 / 趾症——Brachydactyly 源于希腊文 $\beta\rho\alpha\chi\acute{\iota}-\delta\alpha\kappa\acute{\iota}\lambda\omicron\varsigma$,其中 $\beta\rho\alpha\chi\acute{\iota}$ —意为“短”而 $\delta\alpha\kappa\acute{\iota}\lambda\omicron\varsigma$ 代表“指” ,医学上特指一类手足骨骼畸形。此类患者的手、脚指骨严重缩短^[19]。二十世纪五十年代 ,伦敦大学学院 Galton 实验室的人类遗传学家 Julia Bell 按照手指畸形的特征 ,将短指症分为 A、B、C、D、E 五型 ,就此建立了短指症分类的基础^[20]。其中最为常见的为 A 型和 B 型短指。

3.1 A 型短指症(Brachydactyly type A)

A 型短指目前分为 5 种亚型 ,其中 A1 型为最典型。A1 型短指症(Brachydactyly type A1)也被称为 Farabee 型短指症。此疾病的发现者是当时就读于哈佛大学的 William Curtis Farabee。A1 型短指症患者最显著的表型是所有手指(脚趾)的中指节缩短 ,第一指的近端指节缩短 ,并可能出现中指节和远端指节融合的现象。

2000 年 ,上海交通大学贺林实验室的杨心平博士等报道了在中国人群中的 A1 型短指病例 ,他们利用连锁定位方法将突变位点定位于染色体的 2q35-36 区域 ,2001 年 ,同样来自上海交通大学贺林实验室的高波博士 ,进一步将突变位点精确定位于 Indian Hedgehog 基因。其后国内外学者相继报道了在 A1 型短指患者中的 Indian hedgehog(Ihh)基因突变 ,这些结果证明 Indian hedgehog 基因功能的改变足以在不同种族的人群中造成 A1 型短指 ,同时暗示 Ihh 基因在人类侧肢的发育过程中扮演着重要的角色。

3.2 B 型短指症(Brachydactyly type B)

B1 型短指(Brachydactyly type B1,BDB1)是 B 型短指的一个亚型 ,呈常染色体显性遗传。患者一般表现为远节指(趾)骨发育不良甚至缺如 ,指(趾)甲发育不全 ,中节指(趾)骨短小畸形 ,拇指(趾)宽大 ,可具有不同程度的指(趾)关节粘连 ,亦可见足部 2、3 趾并趾畸形,为短指(趾)畸形中最严重者。国内外研究发现 ,B1 型短指的致病基因是位于染色体 9q22 的 ROR2 基因。这个

基因编码的蛋白是受体酪氨酸激酶和 I 型跨膜蛋白 ,属于细胞表面受体的 ROR2 亚家族成员。这个基因与软骨的早期形成有关系 ,对软骨的生长发育是必需的^[21]。

C 型短指(BDC)主要临床表现为 2、3 指中节指骨及近端指骨异常 ,近端指骨分节过多 ,其致病基因为位于 20q11.2 的 CDMPI 即 GDF5 基因 ;D 型短指(BDD)主要临床表现为拇指(趾)的远端指(趾)节扁而宽 ,其致病基因为位于 2q31-q32 的 HOXD13 基因 ;E 型短指(BDE)主要临床表现为由掌骨或脚骨变短形成 ,受累指(趾)数因人而异而表现不同 ,并可伴其他骨骼异常 ,其致病基因也为位于 2q31-q32 的 HOXD13 基因。其分类、临床特征和致病基因见图 1 和表 3。

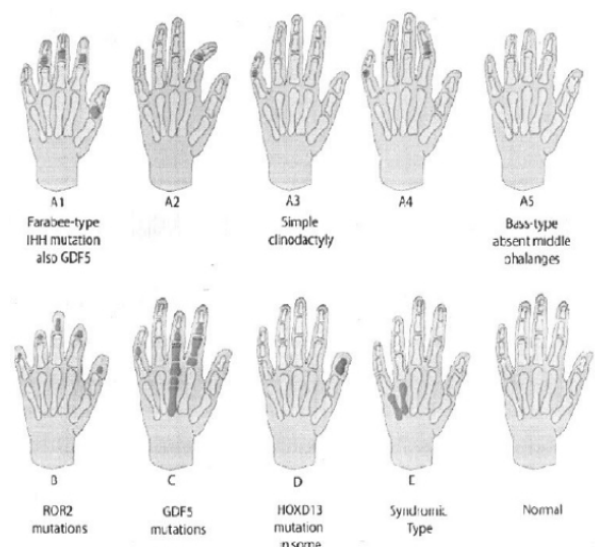


图 1 各种短指亚型的分类图^[19]

Fig.1 The type of Brachydactyly in hypotype

暗色的区域显示最易受影响的指节。注意 ,对于某些亚型 ,例如A5、B 以及 A1 ,存在指节(中指节)缺失的情况 ,未用暗色标记。

The area in darkness is the most accessible knuckle. Attention , some hypotypes have not been marked in darkness are with joint (middle joint) deficiency such as A5, B and A1.

表3 目前存在的短指症各亚型临床特征和致病基因一览^[19]

Table 3 The list of clinical features and disease-causing genes of Brachydactyly in hypotype

亚型	OMIM	致病基因	位点	注
Type A1(BDA1)	#112500	Indian hedgehog	5p13.3-p13.2, 2q33-q35	又称 FARABEE-TYPE, 所有中指节被影响
Type A2(BDA2)	#112600	Gdf5, Bmpr1b	20q11.2, 4q23-q24	又称 BRACHYMESOPHALANGY 或 MOHR-WRIEDT TYPE, 第二手指和脚趾中指节受影响
Type A3(BDA3)	%112700	N/A	N/A	又称 BRACHYMESOPHALANGY 或 BRACHY-DACTY-CLINODACTYLY, 第五中指节受影响
Type A4(BDA4)	%112800	N/A	N/A	又称 BRACHYMESOPHALANGY AND 或 TEMIAMY TYPE, 主要影响第二指和第五指
Type A5(BDA5)	%112900	N/A	N/A	中指节缺失和指甲发育异常, 由男性向男性遗传
Type A6(BDA6)	112900	N/A	N/A	又称 OSEBOLD-REMONDINI SYNDROME
TyB A1(BDB)	#113000	ROR2	9q22	又称 BDBI, 远端指节被影响, 指甲发育不全
TyC A1(BDC)	#113100	Gdf5	20q11.2	又称 HAWSTYPE, 第二指和第三指中指节缩短, 第五指中指节变成三角形, 并可能出现多指、指关节整合及手掌、脚掌骨缩短
TyD A1(BDD)	#113200	HOXD13	2q31-q32	又称 STUB THMB, 大拇指和大脚趾缩短并变宽
TyE A1(BDE)	#113300	HOXD13	2q31-q32	手掌骨和脚掌骨被影响
Type B and E	%112400	N/A	N/A	又称 PITT-WILLIAMS 或 BALLARD TYPE, 尺骨一侧手指远端指节发育不全, 一根或多根掌骨缩短
Type A1, B	%607004	N/A	5p13.3-p13.2	一种轻微的 AI 型短指

参考文献(References)

- [1] 吕丹. 三种先天性肢端畸形的分子遗传学研究[D]. 北京: 北京协和医学院基础学院, 2005
Lv Dan. Molecular Genetic Studies of Three Congenital Limb Malformation [D]. Beijing: Basic medical college of Peking Union Medical College, 2005
- [2] 罗家有, 付楚楚, 姚宽保, 等. 多指(趾)并指(趾)遗传与环境因素的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(9):903-906
Luo Jia-you, Fu Chu-hui, Yao Kuan-bao, et al. A case-control study on genetic and environmental factors regarding polydactyly and syndactyly [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2009, 30 (9):903-906(In Chinese)
- [3] 赵献芝, 白小青, 左福元, 等. 多指(趾)基因研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2007 年第 1 期
Zhao Xian-zhi, Bai Xiao-qing, Zuo Fu-yuan, et al. Reach progress in The gene of polydactyly [J]. Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2007, 9(In Chinese)
- [4] Masiakowski P, Carroll RD. A novel family of cell surface receptors with tyrosine kinase-like domain[J]. Biol Chem, 1992, 267(36):26181-26190
- [5] 杨威, 胡周军, 余晓芬, 等. 中国人手足裂畸形患者中染色体 10q24.3 区域 DNA 重复突变的鉴定[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(10):652-658
Yang Wei, Hu Zhou-jun, Yu Xiao-fen, et al. A DNA duplication at chromosome 10q24.3 is associated with split-hand /split-foot malformation in a Chinese family[J]. Chinese Medical Journal, 2006, 86(10):652-658
- [6] Scherer SW, Poorkaj P, Allen T, et al. Fine mapping of the autosomal dominant split hand/split foot locus on chromosome 7, band q21.3-q22.1[J]. Am J Hum Genet, 1994, 55: 12-20

- [7] Crackower MA, Scherer SW, Rommens JM, et al. Characterization of the split hand/split foot malformation locus SHFM1 at 7q21.3-q22.1 and analysis of a candidate gene for its expression during limb development[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5: 571-579
- [8] Faiyazul Haque M, Uhlhaas S, Knapp M, et al. Mapping of the gene for X-chromosomal split-hand/split-foot anomaly to Xq26-q26.1[J]. Hum Genet, 1993, 91: 17-19
- [9] Faiyazul Haque M, Zaidi SH, King LM, et al. Finemapping of the X-linked split-hand/split-foot malformation (SHFM2) locus to a 5.1-Mb region on Xq26.3 and analysis of candidate genes [J]. Clin Genet 2005, 67:93-97
- [10] Roscioli T, Taylor PJ, Bohlken A, et al. The 10q24-linked split hand/split foot syndrome (SHFM3): narrowing of the critical region and confirmation of the clinical phenotype [J]. Am J Med Genet A, 2004, 124: 136-141
- [11] Yoon SK, Hyangmin C, Youngjoon M, et al. Molecular genetic characterization of a Korean split hand/split foot malformation (SHFM) [J]. Mol Cell, 2004, 17: 397-403
- [12] DeMollera XJ, Gurrieri F, Morgan CT, et al. A genomic rearrangement resulting in a tandem duplication is associated with split-hand-split foot malformation 3 (SHFM3) at 10q24[J]. Hum Molec Genet, 2003, 12:1959-1971
- [13] Ianakiev P, Kilpatrick MW, Toudjarska I, et al. Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67: 59-66
- [14] Miguel Del C, Marilyn CJ, Alexey NV, et al. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizyosity for the human 2q31 region That includes the HOXD cluster[J]. Am J Hum Genet, 1999, 65: 104-110

(下转第 5188 页)

尤其是人类 ES 细胞,在揭示生命、筛选药物、开发新药、移植治疗及研究胚胎发育、疾病发生和遗传性疾病等方面具有极为广阔的前景^[15]。

参考文献(References)

- [1] 张艳艳,李林凤,王颖,等.胚胎干细胞体外诱导分化[J].现代生物医学进展, 2008, 8(9):1169-1171
Zhang Yan-yan, Li Lin-feng, Wang Ying, et al. Research Progress on Induced Differentiation of Embryonic Stem Cells in Vitro[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8(9):1169-1171
- [2] Sun Yan. New Milestone in the development of Clinical Oncology-Molecular Targeted Therapy[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(1):1-5
- [3] 周作民. 人胚胎干细胞研究进展[J]. 生殖与避孕, 2004, 24(5):I-III
Zhou Zuo-min. Progress In Human Embryonic Stem Cells[J]. Reproduction & Contraception, 2004, 24(5): I-III
- [4] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Blastocysts embryonic stem cell lines derived from human [J]. Science, 1998, 282(1145): 1145-1151
- [5] Evans MJ, Kaufman M H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos [J]. Nature, 1981, 292(5819):154-160
- [6] Klimanskaya I, Chung Y, Meisner L, et al. Human embryonic stem cells derived without feeder cells[J]. Lancet, 2005, 365(9471): 1636-1641
- [7] 梁晶冰, 雷永红, 付小兵等. 胚胎干细胞滋养层的制备[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(9): 1121-1123
Liang Jing-bing, Lei Yong-hong, Fu Xiao-bing, et al. Preparation of murine embryonic fibroblasts as the feeder-cell of embryonic stem cells[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2006, 23(9): 1121-1123
- [8] Vogel G. Developmental biology: The hottest stem cells are also the toughest [J]. Science, 2001, 292(5516): 429
- [9] Faloony P, Arentson E, Kazarov A, et al. Basic fibroblast growth factor positively regulates hematopoietic development [J]. Development, 2000, 127(9): 1931-1940
- [10] 杜丽丽,林戈,卢光琇.人诱导多能干细胞与人胚胎干细胞分化过程中 Oct4/Nanog 基因表达的比较[J].现代生物医学进展, 2011,11(1):1-4
Du Li-li, Lin Ge, Lu Guang-xiu. Comparison of Human Induced Pluripotent Stem Cells and Oct4/Nanog Gene Expression in Human Embryonic Stem Cell Differentiation[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(1): 1-4
- [11] Levenberg S, Golub JS, Amit M, et al. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 4391-4396
- [12] Masakatsu Sone, Himshi Itoh, Kenichi Yamahara, et al. Pathway for differentiation of human embryonic stem cells to vascular cell components and their potential for vascular regeneration [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 2127-2134
- [13] Martin Leeb, Anton Wutz. Derivation of haploid embryonic stem cells from mouse embryos [J]. Nature, 2011, 479: 131-134
- [14] Scott Noggle, Ho-Lim Fung, Athurva Gore, et al. Human oocytes reprogram somatic cells to a pluripotent state [J]. Nature, 2011, 478(7367): 70-75
- [15] 周宏灏,刘洁. 抗肿瘤药物的基因导向性个体化治疗[J].肿瘤药学, 2011, 1(1):6-11
Zhou Hong-hao, Liu Jie. Gene targeting tailored therapy for the anti-tumor drugs[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(1): 6-11
- [15] Goodman FR, Majewski F, Collins AL, et al. A 117-kb microdeletion removing HOXD9-HOXD13 and EVX2 causes synpolydactyly[J]. Am J Hum Genet, 2002, 70: 547-555
- [16] 李红艳. 两个中国人手足裂畸形家系致病位点的定位和分析[D]. 湖南:中南大学, 2009
Li Hong-yan. The identification of the disease gene of two chinese families with split-hand/split-foot malformation[D]. Hu Nan: Central South University, 2009
- [17] Faiyazul Haque M, Uhlhaas S, Knapp M, et al. X-chromosomal split-hand/split-foot anomaly maps to Xq26. (Abstract) [J]. Am.J.Hum. Genet, 1992, 51:189
- [18] Qiu M, Bulfone A, Ghattas I, et al. Role of the Dlx homeobox genes in proximodistal patterning of the branchial arches: mutations of Dlx-1, Dlx-2, and Dlx-1 and -2 alter morphogenesis of proximal skeletal and soft tissue structures derived from the first and second arches[J]. Dev Biol, 1997, 185:165-184
- [19] 胡建新. A1 型短指 / 趾症骨骼发育异常的分子基础研究 [D]. 上海:上海交通大学, 2008
Hu Jian-xin. Understanding the molecular basis of skeletal defects in brachydactyly type A1[D]. Shang Hai:Shanghai Jiao Tong University, 2008
- [20] Bell, J. On brachydactyly and symphalangism. In: Penrose, L.S. Treasury of Human Inheritance. London: Cambridge Univ. Press (pub.) 51951. Pp.1-31
- [21] 李勇. 两个单基因疾病家系致病基因的鉴定[D]. 甘肃:兰州大学, 2010
Li Yong. Identification of the mutations in the two single-gene disease families[D]. Gan Su: Lanzhou University, 2010

(上接第 5185 页)