

下丘脑综合征相关临床表现与早发性肥胖基因的相关性研究

熊 玮, 刘德云*

安徽医科大学第二附属医院儿科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月17日

摘 要

目的: 探究在早发性肥胖患儿中, 基因突变与下丘脑综合征相关临床表现是否存在统计学相关性; 方法: 收集2022年1月到2022年10月安徽医科大学第二附属医院儿科诊断早发性肥胖患儿资料, 在征求家长同意后, 共有89名符合纳入标准的患儿接受全外显子基因测序(WES)。根据是否存在基因突变将患儿进行分组, 将两组中分别有贪食、代谢障碍、睡眠障碍、内分泌异常、神经精神障碍等临床表现的人数进行统计, 探究两组之间各临床表现是否存在显著统计学差异。结果: 在30个个体中发现了致病变异。两组之间贪食及智力障碍的人数 p 值小于0.05, 余临床表现 p 值均大于0.05。结论: 早发性肥胖患儿中33.7%的患儿存在基因突变。其中, 基因阳性组中, 贪食及智力障碍发生率明显高于基因阴性组, 且存在统计学差异。

关键词

下丘脑综合征, 早发性肥胖, 基因突变, 单基因肥胖

Study on the Correlation between Clinical Manifestations of Hypothalamic Syndrome and Genes of Early-Onset Obesity

Wei Xiong, Deyun Liu*

Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 17th, 2025

Abstract

Objective: To explore whether there was statistical correlation between gene mutation and clinical

*通讯作者。

文章引用: 熊玮, 刘德云. 下丘脑综合征相关临床表现与早发性肥胖基因的相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 279-285. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41043

manifestations of hypothalamic syndrome in children with early-onset obesity. Methods: Data of children with early-onset obesity diagnosed in the Department of Pediatrics of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2022 to October 2022 were collected. After seeking parental consent, a total of 89 children who met the inclusion criteria received whole exon gene sequencing (WES). The children were divided into groups according to whether there were gene mutations, and the number of patients with bulimia, metabolic disorders, sleep disorders, endocrine abnormalities, neuropsychiatric disorders and other clinical manifestations in the two groups were counted to explore whether there were statistically significant differences in clinical manifestations between the two groups. **Results:** Pathogenic variants were found in 30 individuals. Between the two groups, the number of bulimia and intellectual disability p value was less than 0.05, and the remaining clinical manifestations p value was greater than 0.05. **Conclusion:** Gene mutation is present in 33.7% of children with early onset obesity. Among them, the incidence of bulimia and intellectual disability in the gene positive group was significantly higher than that in the gene negative group, and there was a statistical difference.

Keywords

Hypothalamic Syndrome, Early-Onset Obesity, Gene Mutation, Monogenic Obesity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

随着目前人们生活方式的改变,肥胖的发病率呈一个逐年上升的趋势。根据世界卫生组织的报告,到2020年,超重或肥胖的儿童和青少年总数几乎达到3.8亿[1]。下丘脑性肥胖是一种复杂的疾病,影响着大脑中能量摄入和消耗的多种调节途径,也影响着自律神经系统和外周荷尔蒙信号的调节[2]。

下丘脑是机体内分泌和自主神经系统的关键调节中心,参与调节体温、摄食、能量代谢等多种生理过程。下丘脑损伤会导致机体内分泌代谢紊乱,引发一系列临床症状,包括早发性肥胖。早发性肥胖通常表现为儿童或青少年时期的体重异常增加,其发病机制涉及多个方面,包括遗传、环境、生活方式等。

下丘脑综合征患者往往伴随有早发性肥胖,这可能与下丘脑损伤导致的能量稳态调节失衡有关。下丘脑通过接收外周激素和营养素信号,与中枢神经系统其他部位对信号进行整合,通过传出信号调节摄食行为和能量消耗,促使机体达到能量平衡。当下丘脑结构或功能损伤时,会导致能量调节通路受损,引发食欲亢进和体重增加[3]。在临床中,下丘脑综合征仍是早发性肥胖儿童中被忽略的问题之一。评估患儿内分泌代谢情况,如空腹血糖、甘油三酯和促肾上腺皮质激素等,怀疑下丘脑综合征的患儿,可以通过基因检测提高下丘脑综合征的诊断效率。本次研究将会回顾2022年1月到2022年10月就诊安徽医科大学第二附属医院儿科内分泌门诊确诊早发性肥胖的患儿,探究下丘脑综合征相关临床表现与早发性肥胖之间的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 研究对象

筛选在2022年1月~2022年12月之间就诊安徽医科大学第二附属医院儿科内分泌科确诊为早发性

肥胖的患儿。

2.1.2. 纳入标准

1、符合早发性肥胖(有肥胖家族史且 5 岁前出现肥胖); 2、当前阶段根据《2022 年中国儿童肥胖诊断评估与管理专家共识》中的儿童肥胖诊断标准已经达到肥胖。

2.1.3. 排除标准

1、患儿有其他疾病史, 正在服用可能导致肥胖相关药物; 2、法定监护人或患儿不愿意参加。

2.2. 研究方法

收集数据:

1) 现病史: 肥胖起始年龄、是否多食、肥胖后体重增加程度、智力情况、其他伴发疾病(如高血糖、高胰岛素血症、高血脂、脂肪肝、性腺或肾上腺或甲状腺问题)。

2) 家族史: 家庭成员(父母、兄弟姐妹等)有无肥胖及其 BMI 等。

3) 体格检查: 身高、体重、BMI、腹围、皮下脂肪、体毛情况、有无黑棘皮等。

4) 实验室检查:

常规检查: 血常规、尿常规、肝肾功能、电解质、血脂全套、乙肝五项、空腹血糖、糖化血红蛋白、甲功三项、性激素六项、骨龄等。

内分泌相关激发实验: OGTT 实验、胰岛素释放实验、C 肽释放实验、皮质醇和 ACTH 节律。

基因检测: 患者及父母基因检测报告等。

影像学检查:

超声: 心脏、腹部、睾丸/子宫及双侧附件、肾上腺等部位;

磁共振: 垂体 MRI(平扫, 考虑异常者增强扫描)。

2.3. 生物信息学分析

通过从外周静脉血中提取患者基因组 DNA。每个 DNA 样品通过琼脂糖凝胶电泳和 Nanodrop (Thermo) 进行定量。使用安捷伦的 SureSelect 人全外显子 50 Mb 试剂盒富集外显子序列。在 IlluminaSolexaHiSeq2000 测序仪上对富集序列进行测序, 配对读长 100 bp。然后, 我们使用 Burrows-WheelerAligner 软件 (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) 将所得读数与人类基因组第 19 版参考基因组对齐。使用基因组分析工具包 (<http://www.broadinstitute.org/gatk>) 进行单核苷酸多态性和插入缺失发现。首先根据次要等位基因频率 (MAF) < 1 KG 一般人群中的 1%)、外显子组聚合联盟(ExAC)、外显子组测序项目 6500 (ESP6500) 和内部数据库筛选并定义为不常见变异。PolyPhen-2、不耐受分选(SIFT)、突变检测器和 GERP+用于确定致病性。如果上述系统或 ACMG 标准提供了有害的预测, 则确定变异具有致病性或可能致病性。

2.4. 数据处理

数据进行录入及核对, 无误后对数据库进行整理, 并采用 SPSS26.0 进行统计分析。计数资料以频数 (n) 表示, 将总体样本分为基因阳性组和基因阴性组, 分析两组之间各临床表现用方差分析寻找是否存在统计学差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为有显著性差异。

3. 研究结果

在收集到的 89 名早发性患儿的基因结果中, 由 30 名患儿基因突变有致病性, 其中包括 ABCC8、AGRP、CELA2A、ENPP1、MC4R、MTTP、NROB2、NDN、NCOA1、PCSK1、POMC、SDC3、SH2B1

等基因的突变与下丘脑功能障碍机制有关(表 1)。

Table 1. Main clinical phenotypes of children with gene mutation
表 1. 基因突变患儿主要临床表型

骨龄(时测年龄)	基因	BMI (kg/m ²)	腹围(cm)	食欲亢进	智力障碍
8.5 (7.2)	SH2B1	21.5	72.5	有	无
6.0 (6.0)	POMC	25.1	77.0	有	无
12- (10.2)	PCSK1	23.1	78.0	有	无
14 (12.0)	MC4R	24.8	89.0	无	无
14 (11.2)	AGRP	26.7	79.0	有	无
12.3 (8.7)	NDN	28.5	87.5	有	无
13 (10.1)	MTTP	27.3	95.5	有	无
9.7 (10)	MKRN3	25.3	85.0	有	无
10.4 (8.7)	ENPP1	28.6	90.0	有	无
7.3 (6.1)	CELA2A	20.3	70.0	有	无
14.2 (13.3)	NCOA1	29.3	90.0	有	无
12.3 (11.4)	NROB2	30.4	97.0	有	无
13 (11.3)	SDC3	27.2	87.0	无	无
9 (8.3)	UPD1	23.7	75.0	有	有
5.8 (5.6)	UPD15	30.2	82.0	有	有

在 30 名基因突变患儿中, 有 24 人存在明显贪食症状; 在基因阴性组中, 有 32 人存在该症状, 两组之间 P 值小于 0.05, 存在统计学差异, 故在基因阳性组, 贪食表现更加明显。在下丘脑综合征患儿中, 智力障碍是其表现之一。在本研究队列中, 2 名智力障碍患儿均存在基因突变, 两组之间 P 值小于 0.05, 存在统计学差异, 故基因阳性组中智力障碍的发生率更高。除此之外, 还存在神经精神系统症状(如抽动症、热性惊厥等), 代谢异常(血糖异常、血脂异常、甚至代谢综合征等)、内分泌异常(甲状腺功能减退、性早熟、多囊卵巢综合征等)、睡眠障碍(入睡困难、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等)、心血管疾病(先天性心脏病等)等症状, 其基因阳性组中临床表现比例除神经精神症状外, 均高于阴性组, 但两组之间 P 值均大于 0.05, 差异无统计学意义。其比例分别为 3.3%和 5.3%、56.7%和 55.9%、80%和 64.4%、36.7%和 30.5%、3%和 0%(表 2)。在受检患儿中, 有 17 名患儿存在垂体柄偏移、垂体饱满等垂体病变, 部分患儿经家属同意完善垂体增强 MRI 后神经外科会诊考虑无相关临床意义。

Table 2. The number of clinical manifestations in positive gene group and negative gene group
表 2. 基因阳性组及基因阴性组各临床表现人数

临床表现	基因阳性组人数	基因阴性组人数	P 值
贪食	24	32	0.017
智力障碍	2	0	0.045
代谢异常	17	33	0.947
内分泌异常	24	38	0.13

续表

睡眠障碍	11	18	0.558
心血管疾病	1	0	0.158
神经精神系统	1	3	0.706

4. 讨论

通过 GWAS 研究已经发现了数百个与 BMI 或肥胖状态相关的基因突变[4]。下丘脑综合征(HS)是一种由疾病或其他治疗引起的下丘脑损伤引起的疾病。是一种包括肥胖、贪食、多自主神经元系统和神经内分泌功能障碍在内的丛集性疾病[5]。目前国内外无相关研究明确某些基因突变可以直接导致 HS 的发生。但某些基因可以通过突变造成普拉德 - 威利综合征(PWS)、颅咽管瘤等，最终发展为 HS。SH2B1、PROP1、HESX1、POUF1、LHX3、OTX2、GNRHI 等基因的突变被报道可能与下丘脑综合征的发生有关[6][7]。

4.1. 贪食与基因

在此次研究中，基因突变患儿贪食表现更加明显。目前贪食相关基因包括以下几个系统：如血清素能基因、多巴胺能基因、阿片类药物基因、食欲调节基因和其他基因等[8]。中枢神经系统中调控 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)的基因可能在贪食的病理生理学中起关键作用[9][10]。一项研究在携带人类功能丧失的 HTR2C 变体敲入小鼠，使用 5-HTR 激动剂氯卡色林，发现抑制食欲的原黑皮质素神经元的去极化在敲入小鼠中受损[11]。参与 5-HT 传递的基因，如 5-HT 转运蛋白(5HTT)基因，可能有助于提高贪食的生物学易感性[12]。多巴胺能系统调节思维过程、奖励、情绪行为、物质依赖、喂养和运动活动。多巴胺(DA)是一种儿茶酚胺，主要通过两个 G 蛋白偶联的 DA D1 (D1R)和 D2 (D2R)受体起作用。多巴胺能神经传递的重要调节因子也是儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)，它催化多巴胺的降解，特别是在大脑的前额叶区域。在多巴胺系统中起重要作用的基因是 DAT1，携带多巴胺 D3 受体纯合变异的患者贪食症状更加明显[13]。阿片类药物肽在产生食物消费动机和愉悦感的饮食行为中起关键作用。使用纳洛酮(一种阿片受体阻滞剂)治疗贪食症非常有效[14]。GR、MC4R、BDNF、NPY、GHRL、FAAH、FTO 和 CLOCK 等与贪食之间存在关联性[15]。在我们此次研究中，贪食的患儿存在 MC4R 的基因突变在过去研究中被发现于贪食有明显相关性，MC4R 基因受体主要分布在下丘脑的弓状核和室旁核等区域，参与机体能量平衡的调节。MC4R 基因突变会导致机体对黑色素细胞刺激素的敏感性降低，进而引发食欲亢进和体重增加。研究表明 MC4R 基因突变在早发性肥胖患者中检出率较高，且该变异与肥胖的严重程度和并发症的发生密切相关[16]。此外，在本次研究中，如 SH2B1 (n = 5)、MTTP (n = 2)、CELA2A (n = 2)、POMC (n = 2)等基因突变的所有患儿，均存在贪食。通过 PVHSH2B1 → DRN 神经回路可以增强 BDNF/TrkB 信号调节因饮食导致的能量失衡[15]。对于 MTTP 基因突变，目前没有直接证明于食欲之间存在明显的关系，但 MTTP 在脂质代谢中的作用可能影响平衡和饱腹感[17]。如果 CELA2A 基因突变影响了胰岛素的正常功能，可能通过胰岛素相关的途径间接影响个体的食欲和代谢状态，也可能间接通过影响代谢综合征相关因素影响食欲[18]。POMC 神经元在下丘脑中起到抑制食物摄入和增加能量消耗的作用。瘦素通过其受体(LEPR)在 AGRP 和 POMC 神经元中发挥作用，瘦素抑制 AGRP 神经元，同时激活 POMC 神经元，从而控制食欲和能量消耗[19]。在我们此次研究中，有一名患儿存在 15 号染色体的单亲二倍体，伴有明显贪食。在一项研究中显示，15q11 上的印记紊乱会导致 HS。由于 agouti 相关肽(AGRP)神经元和前鸦片黑素皮质素(POMC)神经元中表达的信号饥饿基因功能障碍，导致患儿可能有严重的贪食[20]。

4.2. 智力障碍与基因

在我们此次研究中, 两名伴有智力障碍的患儿均有基因突变, 分别为 1 号染色体和 15 号染色体的单亲二倍体。智力障碍的遗传背景非常复杂, 已知有 1427 种基因与智力障碍有关, 其中大多数是蛋白质编码基因[21]。在一项研究中发现, RNU4-2 基因的罕见突变可能会导致智力障碍。RNU4-2 基因编码一种剪切体成分, 剪切体是一种分子机器, 负责在 mRNA 成熟过程中去除内含子并连接外显子, 在这项研究中发现 73 例受影响的病例, 为之前不明原因的智力障碍提供了遗传学病因[22] [23]。此外, 还有研究表明, OPHN1 基因突变可能导致 X 连锁智力障碍[24]。另一项研究揭示了成纤维细胞生长因子 13 (FGF13) 基因 5'-UTR 区域突变与智力障碍有关。这种突变影响了 FGF13 蛋白的翻译, 进而影响了神经元的迁移和发育[25]。1 号染色体的单亲二倍体与特定表型无关。它与多种隐性遗传病有关, 其中致病基因位于 1 号染色体上。在极少数情况下, 它可能与发育迟缓有关[26]。对于 15 号染色体的单亲二倍体, 该患儿诊断普拉德-威利综合征, 该综合征可能会进一步发展为下丘脑综合征。主要是由印记染色体位点 15q11-q13 的父系等位基因表达遗传物质缺乏表达引起。从遗传学上讲, 其中约 75% 的病例中是因为父亲等位基因上的大多基因缺失(亚型 I 或 II), 另约 30% 的母体单亲二倍体(导致两个母体等位基因), 或者在 3% 的病例中很少出现印记缺陷[27]。这些遗传变异导致相关基因的表达缺失或异常, 进而影响神经系统的发育和功能, 导致智力障碍等临床状[28]。

在早发性肥胖的患儿中, 有 33.7% 的患儿存在基因突变。在基因阳性的患儿中, 下丘脑综合征相关临床表现中的贪食和智力障碍的发生率显著升高。这可能说明, 早发性肥胖基因的突变可能导致下丘脑综合征发生率的提高。由于本次研究例数有限, 且患儿未完善头颅 MRI 等相关检查寻找有无下丘脑病变等因素, 研究结果仍有待进一步验证。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

考文献

- [1] World Health Organization (2023) Total Fat Intake for the Prevention of Unhealthy Weight Gain in Adults and Children: WHO Guideline. WHO.
- [2] Roth, C.L. and Zenno, A. (2023) Treatment of Hypothalamic Obesity in People with Hypothalamic Injury: New Drugs Are on the Horizon. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1256514. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256514>
- [3] Guran, T., Turan, S., Bereket, A., Akcay, T., Unluguzel, G., Bas, F., et al. (2008) The Role of Leptin, Soluble Leptin Receptor, Resistin, and Insulin Secretory Dynamics in the Pathogenesis of Hypothalamic Obesity in Children. *European Journal of Pediatrics*, **168**, 1043-1048. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0876-x>
- [4] McCormack, S.E., Blevins, J.E. and Lawson, E.A. (2019) Metabolic Effects of Oxytocin. *Endocrine Reviews*, **41**, 121-145. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz012>
- [5] Müller, H.L., Tauber, M., Lawson, E.A., Özyurt, J., Bison, B., Martinez-Barbera, J., et al. (2022) Hypothalamic Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00351-z>
- [6] Müller, H.L., Gebhardt, U., Faldum, A., Warmuth-Metz, M., Pietsch, T., Pohl, F., et al. (2012) Xanthogranuloma, Rathke's Cyst, and Childhood Craniopharyngioma: Results of Prospective Multinational Studies of Children and Adolescents with Rare Sellar Malformations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3935-3943. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2069>
- [7] Li, Y., Kim, M., Jiang, L., Baron, L., Faulkner, L.D., Olson, D.P., et al. (2024) SH2B1 Defends against Energy Imbalance, Obesity, and Metabolic Disease via a Paraventricular Hypothalamus→Dorsal Raphe Nucleus Neurocircuit. *Advanced Science*, **11**, e2400437. <https://doi.org/10.1002/advs.202400437>
- [8] Donato, K., Ceccarini, M.R., Dhuli, K., et al. (2022) Gene Variants in Eating Disorders. Focus on Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, and Binge-Eating Disorder. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, **63**, E297-E305.
- [9] Manfredi, L., Accoto, A., Couyoumdjian, A. and Conversi, D. (2021) A Systematic Review of Genetic Polymorphisms

- Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients*, **13**, Article 848. <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
- [10] Naef, L., Pitman, K.A. and Borgland, S.L. (2015) Mesolimbic Dopamine and Its Neuromodulators in Obesity and Binge Eating. *CNS Spectrums*, **20**, 574-583. <https://doi.org/10.1017/s1092852915000693>
 - [11] He, Y., Brouwers, B., Liu, H., Liu, H., Lawler, K., Mendes de Oliveira, E., *et al.* (2022) Human Loss-of-Function Variants in the Serotonin 2C Receptor Associated with Obesity and Maladaptive Behavior. *Nature Medicine*, **28**, 2537-2546. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02106-5>
 - [12] Monteleone, P., Tortorella, A., Castaldo, E. and Maj, M. (2005) Association of a Functional Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Binge Eating Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **141**, 7-9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30232>
 - [13] Kalyanasundar, B., Perez, C.I., Luna, A., Solorio, J., Moreno, M.G., Elias, D., *et al.* (2015) D1 and D2 Antagonists Reverse the Effects of Appetite Suppressants on Weight Loss, Food Intake, Locomotion, and Rebalance Spiking Inhibition in the Rat NAC Shell. *Journal of Neurophysiology*, **114**, 585-607. <https://doi.org/10.1152/jn.00012.2015>
 - [14] Valbrun, L.P. and Zvonarev, V. (2020) The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *Journal of Clinical Medicine Research*, **12**, 41-63. <https://doi.org/10.14740/jocmr4066>
 - [15] Manfredi, L., Accoto, A., Couyoumdjian, A. and Conversi, D. (2021) A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients*, **13**, Article 848. <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
 - [16] Yu, K., Li, L., Zhang, L., Guo, L. and Wang, C. (2020) Association between MC4R Rs17782313 Genotype and Obesity: A Meta-Analysis. *Gene*, **733**, Article 144372. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372>
 - [17] Martínez-Hervás, S., Real-Collado, J.T. and Ascaso-Gimilio, J.F. (2021) Hipotrigliceridemias/HIpolipidemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, **33**, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.011>
 - [18] Esteghamat, F., Broughton, J.S., Smith, E., Cardone, R., Tyagi, T., Guerra, M., *et al.* (2019) CELA2A Mutations Predispose to Early-Onset Atherosclerosis and Metabolic Syndrome and Affect Plasma Insulin and Platelet Activation. *Nature Genetics*, **51**, 1233-1243. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0470-3>
 - [19] Liu, H., He, Y., Bai, J., Zhang, C., Zhang, F., Yang, Y., *et al.* (2023) Hypothalamic Grb10 Enhances Leptin Signalling and Promotes Weight Loss. *Nature Metabolism*, **5**, 147-164. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00701-x>
 - [20] Butler, M.G. and Duis, J. (2020) Chromosome 15 Imprinting Disorders: Genetic Laboratory Methodology and Approaches. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 154. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00154>
 - [21] Greene, D., Thys, C., Berry, I.R., Jarvis, J., Ortibus, E., Mumford, A.D., *et al.* (2024) Mutations in the U4 Snrna Gene RNU4-2 Cause One of the Most Prevalent Monogenic Neurodevelopmental Disorders. *Nature Medicine*, **30**, 2165-2169. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03085-5>
 - [22] Beckhaus, J., Friedrich, C. and Müller, H.L. (2024) Vascular Morbidity and Mortality in Craniopharyngioma Patients—A Scoping Review. *Cancers*, **16**, Article 1099. <https://doi.org/10.3390/cancers16061099>
 - [23] 李毅, 周正, 郭智丹, 等. DLG4 基因突变致常染色体显性遗传智力障碍 62 型一例并文献复习[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58(2): 288-290.
 - [24] 马红霞, 郭予雄, 翟琼香. OPHN1 基因突变致 X 连锁智力障碍 1 例报告及文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(5): 331-334.
 - [25] Pan, X., Zhao, J., Zhou, Z., Chen, J., Yang, Z., Wu, Y., *et al.* (2021) 5'-UTR SNP of FGF13 Causes Translational Defect and Intellectual Disability. *E Life*, **10**, e63021. <https://doi.org/10.7554/elife.63021>
 - [26] Wallerstein, V., Grant, L. and Wallerstein, R. (2022) Complete Uniparental Disomy of Chromosome 1 in a Child with Isolated Developmental Delay. *Clinical Case Reports*, **10**, e5956. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5956>
 - [27] Butler, M.G. (2023) Prader-Willi Syndrome and Chromosome 15q11.2 BP1-BP2 Region: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4271. <https://doi.org/10.3390/ijms24054271>
 - [28] 陆炜, 罗小平, 罗飞宏. 中国 Prader-Willi 综合征诊治专家共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 419-424.