12例努南综合征患儿的临床特征及重组人生长激素疗效观察

上官华坤,徐源彬,陈瑞敏

福建医科大学附属福州儿童医院内分泌遗传代谢科,福建 福州 350001

[摘要] **目的:**探讨努南综合征患儿的临床表现和遗传学特点,总结重组人生长激素的治疗效果。**方法:**收集2015年9月至2021年4月就诊于福建医科大学附属福州儿童医院经基因检测确诊的12例努南综合征患儿的资料。以身高低于2个标准差或第3百分位为身材矮小的评判标准,对7例患儿进行重组人生长激素(rhGH)治疗,每3个月随访一次。**结果:**12例患儿均表现为特殊面容,身材矮小11例,先天性心脏病5例,面部雀斑4例,咖啡斑3例,智力障碍3例,隐睾3例,喂养困难2例,骨骼畸形包括脊柱侧弯2例、鸡胸2例、漏斗胸1例,肋骨发育不良合并短指1例,远视1例,近视1例,青春发育期提前1例。基因检测结果显示,10例患儿携带PTPN11基因突变,1例患儿携带RIT1基因突变,1例患儿携带RAF1基因突变,所有突变均分类为致病性或可能致病性。7例患儿rhGH平均治疗时间为 (1.5 ± 0.8) 年。与治疗前比较,rhGH治疗后患儿生长速率增加[治疗前 (2.8 ± 1.0) cm/年,治疗后 (8.3 ± 1.6) cm/年, $P < 0.01$],治疗3~6个月时生长速率最大,此后随着治疗时间的延长生长速率逐渐减小。7例患儿治疗期间胰岛素样生长因子1水平较治疗前均增加,但仍维持在正常范围。**结论:**努南综合征临床表型谱广,涉及全身多个系统,基因检测可明确诊断。身材矮小的努南综合征患儿rhGH治疗可提高生长速率、改善身高,且治疗期间未见明显不良反应。

[关键词] 努南综合征;基因突变;身材矮小症;青春发育期提前;治疗结果;随访研究

[中图分类号] R596 **[文献标志码]** A

Clinical features, genetic detection and therapeutic response to rhGH of children with Noonan syndrome: an analysis of 12 cases

SHANGGUAN Huakun, XU Yuanbin, CHEN Ruimin (Department of Endocrine Genetics and Metabolism, Fuzhou Children's Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou)

收稿日期:2021-05-11 接受日期:2021-07-26

基金项目:福州市临床重点专科建设项目(201610191);福州市临床医学中心建设项目(2018080310)

第一作者:上官华坤,住院医师,主要从事小儿内分泌遗传学研究;E-mail:1249652614@qq.com;https://orcid.org/0000-0002-4420-2232

通信作者:陈瑞敏,主任医师,主要从事小儿内分泌遗传学研究;E-mail:chenrm321@sina.com;https://orcid.org/0000-0001-6586-0544

350001, China)

Corresponding author: CHEN Ruimin, E-mail: chenrm321@sina.com, <https://orcid.org/0000-0001-6586-0544>

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the clinical manifestations, genetic features and therapeutic efficacy of patients with Noonan syndrome (NS). **Methods:** The clinical data of 12 NS children treated in Fuzhou Children's Hospital of Fujian Medical University from September 2015 to April 2021 were analyzed. Among them, 7 patients with height lower than two standard deviations of the mean (or below the third percentile) were treated with recombinant human growth hormone (rhGH), and were followed up every 3 months. **Results:** The clinical characteristics were as following: facial anomalies ($n=12$), short stature ($n=11$), congenital heart diseases ($n=5$), facial freckles ($n=4$), coffee spots on the skin ($n=3$), intelligence disability ($n=3$), cryptorchidism ($n=3$), feeding difficulties ($n=2$), scoliosis ($n=2$), pectus carinatum ($n=2$), pectus excavatum ($n=1$), rib dysplasia accompanied with short finger ($n=1$), hyperopia ($n=1$), myopia ($n=1$) and early puberty ($n=1$). The *PTPN11* mutation was detected in 10 cases, *RIT1* mutation was detected in 1 case, and *RAF1* mutation was detected in 1 case. In 7 patients treated with rhGH, the mean height velocity increased from (2.8 ± 1.0) cm/year before treatment to (8.3 ± 1.6) cm/year after treatment for (1.5 ± 0.8) years ($P<0.01$); the height velocity was the fastest during 3 to 6 months of treatment, and then gradually went slower. The serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) remained within the normal range. **Conclusions:** The clinical manifestations of NS are diverse, and the disease can be diagnosed through genetic testing. For NS patients with short stature, rhGH treatment can increase the height velocity and no obvious adverse reactions were found.

[**Key words**] Noonan syndrome; Gene mutation; Short stature; Early puberty; Treatment outcome; Follow-up studies

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(4): 500-505.]

[**缩略语**] 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, Ras); 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activation protein kinase, MAPK); 重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH); 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF); 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI); 促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)

努南综合征是一种罕见的先天性畸形综合征,因Ras/MAPK信号通路相关基因突变所致,目前研究显示有16个基因的突变与该病的发病相关,以*PTPN11*(50%)、*SOS1*(20%)和*RAF1*(5%~15%)较为常见^[1]。努南综合征的临床表现涉及心脏、骨骼、泌尿、消化及内分泌等多个系统异常,以特殊面容、身材矮小、先天性心脏病、男性隐睾和骨骼畸形最为多见,癫痫、视力异常和皮肤色素沉着亦较为

常见,部分患儿还可能出现青春发育延迟^[1-2]。

研究显示,身材矮小的努南综合征患儿成年终身高低于平均身高2个标准差或第3个百分位数^[3-5]。国外的一些观察性证据表明,rhGH可增加努南综合征矮小患儿在治疗期间的生长速率和缩小身高标准差^[6-7]。目前,美国食品药品监督管理局和中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组推荐rhGH用于治疗合并身材矮小的努南综合

征患儿^[8],然而关于rhGH治疗的有效性和安全性数据较少,国内仅刘之慧等^[9]报道分析5例患儿接受rhGH治疗1年的效果。本文回顾性分析了我们近年收治的12例努南综合征患儿的临床资料以及接受rhGH治疗患儿的疗效,为临床医师更好地了解努南综合征提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2015年9月至2021年4月就诊于福建医科大学附属福州儿童医院内分泌遗传代谢门诊经基因检测确诊的12例努南综合征患儿的资料。其中,男性8例,女性4例,平均年龄(4.7 ± 2.4)岁。所有患儿的诊断均符合临床实践指南^[1],即具有努南综合征表型的患儿检测到致病或可能致病基因突变。研究获得所有受试患儿家属的知情同意,并通过福建医科大学附属福州儿童医院伦理委员会批准[2019(伦审)第21号]。

1.2 实验室及影像学检查

抽取患儿空腹静脉血3 mL,高速离心后取血清,采用西门子全自动化学发光免疫分析仪(Immulite 2000)检测生长激素、IGF-1、IGF结合蛋白3、甲状腺和肾上腺及性腺轴激素、空腹胰岛素、C肽、糖化血红蛋白。采用德国Siemens公司生产的直接数字化拍片机和德国Agfa计算机X线摄影系统拍摄骨龄。行垂体和/或头颅MRI、心脏、上腹部及妇科彩色多普勒超声检查。

1.3 基因检测及其致病性分析

采集患儿及父母静脉血2 mL,加入乙二胺四乙酸抗凝,4℃保存。委托上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、贝瑞基因公司及康旭医学检验所进行基因检测。使用Blood Genomic DNA Mini Kit血液基因组DNA柱式小量提取试剂盒(CW2087M,康为世纪)从外周血抽提所有标本基因组DNA。采用SureSelect Human All Exon V6试剂盒(美国Aligent公司)建库,Novaseq 6000系统(美国Illumina公司)进行高通量测序。检索ClinVar数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>),结合美国医学遗传学与基因组学学会联合分子病理协会提出的“序列变异解读标准和指南”分析致病性^[10]。

1.4 rhGH治疗及随访

身高低于2个标准差或第3百分位的患儿接

受rhGH治疗^[8]。最终纳入7例患儿进行rhGH治疗,以 $0.10 \sim 0.15 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (皮下注射)为起始剂量,之后每隔3个月进行一次随访,随访内容包括治疗后的不良反应、体格检查(身高和体重)、实验室检查(血常规、肝肾功能、甲状腺功能、IGF-1)。根据治疗反应及IGF-1水平调整剂量。

1.5 统计学方法

使用GraphPad Prism 8.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 12例努南综合征患儿临床特征

患儿均有特殊面容,以眼距宽(10/12)、上睑下垂(9/12)、内眦赘皮(6/12)、前额宽(5/12)及耳位低(5/12)常见,其他包括三角脸(3/12)、睑裂下斜(3/12)、鼻梁低(3/12)、小下颌(3/12)、高腭弓(2/12)、颈蹼(2/12)、耳位后旋(1/12)、颈短(1/12)和颈前倾(1/12);身材矮小11例、偏矮1例,先天性心脏病5例,面部雀斑4例、咖啡斑3例,智力障碍3例,隐睾3例、生长激素缺乏2例,喂养困难2例,脊柱侧弯2例、鸡胸2例、漏斗胸1例、肋骨发育畸形合并短指1例,近视1例、远视1例,青春发育期提前1例。所有患儿垂体MRI检查均未见异常。结果提示,努南综合征患儿临床表现多样,除特殊面容外常伴多系统发育异常。

2.2 12例努南综合征患儿基因突变情况

12例患儿基因突变情况见表1。10例患儿存在PTPN11基因突变,1例RITI基因突变、1例RAF1基因突变,所有突变在ClinVar数据库中均有报道,且分类均为致病性或可能致病性。除2例患儿的父母未接受检测,其余10例患儿携带的基因突变源于母亲1例,携带的基因突变源于父亲2例,另7例患儿的突变均为新发突变。结果提示,本文资料努南综合征基因突变以PTPN11常见,且以新发突变为主。

2.3 7例努南综合征患儿rhGH治疗效果

7例患儿接受rhGH治疗。开始治疗的平均年龄为(6.3 ± 2.2)岁,平均出生身高为(50.1 ± 1.4)cm,平均出生体重为(3.0 ± 0.4)kg。2例患儿合并生长激素缺乏。7例患儿rhGH治疗的平均剂

表 1 12例努南综合征患儿基因突变情况
Table 1 Gene mutations in 12 patients with Noonan syndrome

例 序	基因型	核苷酸位点	氨基酸位点	来 源	致病评级
1	<i>PTPN11</i>	c. 1529A>G	p. Q510R	母亲	致病
2	<i>PTPN11</i>	c. 844A>G	p. I282V	父亲	致病
3	<i>PTPN11</i>	c. 184T>G	p. Y62D	新发	致病
4	<i>PTPN11</i>	c. 794G>A	p. R265Q	新发	致病
5	<i>PTPN11</i>	c. 1508G>A	p. G503E	新发	致病
6	<i>PTPN11</i>	c. 188A>G	p. Y63C	新发	致病
7	<i>PTPN11</i>	c. 188A>G	p. Y63C	新发	致病
8	<i>RIT1</i>	c. 270G>A	p. M90I	未验证	可能致病
9	<i>PTPN11</i>	c. 922A>G	p. N308D	父亲	致病
10	<i>PTPN11</i>	c. 836A>G	p. Y279C	新发	致病
11	<i>PTPN11</i>	c. 922A>G	p. N308D	未验证	可能致病
12	<i>RAF1</i>	c. 770C>T	p. S257L	新发	致病

量为(0.130±0.014)IU·kg⁻¹·d⁻¹,治疗时间为6个月~3年,平均(1.5±0.8)年。与治疗前比较,rhGH治疗后患儿生长速率增加[治疗前(2.8±1.0)cm/年,治疗后(8.3±1.6)cm/年,*P*<0.01],治疗3~6个月时生长速率最大,此后随着治疗时间的延长生长速率逐渐减小。相比之下,5例未接受rhGH治疗的患儿就诊前平均生长速率为3~4 cm/年,其中2例接受随访,1例2岁6个月初诊时身高为83.5 cm(-2.11个标准差),3岁复诊时身高为88.3 cm(-2.11个标准差);另外1例5岁10个月初诊时身高为101.3 cm(-3.36个标准差),7岁3个月复诊时身高为107.0 cm(-3.32个标准差),均保持原来生长速率。7例接受rhGH治疗的患儿治疗期间IGF-1较治疗前均增加,但仍维持在正常范围。结果提示,rhGH治疗能够提高努南综合征矮小患儿在治疗期间的生长速率。

2.4 7例努南综合征患儿rhGH治疗后随访结果

7例接受rhGH治疗的患儿血糖、甲状腺功能保持正常,无颅内压增高相关的头痛、视力下降症状,无脊柱侧弯、关节增大及水电解质失衡等不良事件。例1治疗半年后停药4年,于9.5岁复诊,体检睾丸10 mL,追问病史,家长未注意性征出现变化时间,予完善GnRH激发试验,结果显示,促黄体生成素峰值为26.5 IU/L,促卵泡激素峰值为8.40 IU/L,骨龄为10.8岁,考虑为努南综合征合并青春发育期提前。其他6例患儿性征均维持在青春期前状态。结果提示,努南综合征患儿接受rhGH治疗期间未见明显不良反应,在随访过程中

需要注意性征变化。

3 讨 论

努南综合征的发病机制与细胞Ras/MAPK通路相关基因突变导致该通路信号上调有关。迄今已报道16个Ras/MAPK通路相关基因的突变与努南综合征有关,其中以*PTPN11*最常见^[1]。努南综合征的临床表现多样,除特殊面容外常伴多系统发育异常,如身材矮小、先天性心脏病、男性隐睾、骨骼畸形等。本文资料中的12例患儿符合努南综合征的临床表型,其中10例携带*PTPN11*基因突变,另外2例分别携带*RIT1*和*RAF1*基因突变。

青春发育延迟是努南综合征患儿的典型表现^[2],既往文献报道中未见携带*PTPN11*基因c.1529A>G突变的努南综合征患儿出现性早熟或青春发育期提前^[11-12]。本文资料中1例患儿出现青春发育期提前,患儿垂体MRI正常,可排除继发于中枢性肿瘤等器质性疾病,而Ras/MAPK通路是参与GnRH受体信号传导级联调控的途径之一,该途径的遗传异常可能导致青春发育延迟或中枢性性早熟,近年来有较多的证据显示中枢性性早熟或青春发育期提前与Ras/MAPK通路异常相关疾病联系密切^[13-15]。本文资料中的这1例患儿和已有报道9例中的8例患儿^[14-15](88.9%)均为男性,且所有患儿的垂体MRI均未见异常。根据中枢性性早熟诊疗共识^[16],女孩中枢性性早熟中80%~90%为特发性,而男孩中枢性性早熟中66.7%为继发性,因此可进一步推测Ras/MAPK通

路相关疾病患儿出现中枢性性早熟或青春期发育提前可能继发于该通路异常导致的GnRH提前分泌,性早熟与*PTPN11*之间可能存在某种关联,但具体机制尚待进一步研究。

身材矮小是努南综合征主要临床特征之一,亦是大部分努南综合征患儿就诊的原因。国外有数据显示,未接受治疗的努南综合征矮小患儿成年终身高会低于2个标准差或第3百分位数^[3-5]。因此,对于努南综合征患儿身高矮小的治疗十分重要。国外短期和长期研究数据显示,rhGH治疗可提高努南综合征矮小患儿的生长速率,改善身高^[6-7]。MacFarlane等^[17]开展了一项努南综合征患儿rhGH治疗的对照研究,该研究纳入23例治疗和8例未治疗的努南综合征矮小患儿,经过3年治疗后,治疗组比未治疗组平均身高增加3.3 cm。Horikawa等^[18]通过一项多中心、随机、双盲、多剂量(低和高)平行对照试验评价rhGH治疗努南综合征矮小患儿的疗效,结果显示治疗4年后,高剂量组的身高获益明显。刘之慧等^[9]观察了5例努南综合征患儿对rhGH治疗1年的反应,发现患儿在治疗期间生长速率明显增加。本文资料中,7例努南综合征患儿rhGH平均治疗时间为 (1.5 ± 0.8) 年,治疗期间生长速率明显增加,而2例规律随访的未接受治疗的患儿仍保持低生长速率。

需要注意的是,努南综合征患儿存在肿瘤及肥厚型心肌病的潜在风险,鉴于rhGH具有促有丝分裂作用,治疗期间须密切监测心脏功能及肿瘤风险^[19]。已有研究中未见rhGH治疗努南综合征出现严重不良反应的报道^[20]。本文资料中,7例努南综合征患儿接受rhGH治疗后血清IGF-1水平虽较治疗前上升,但仍处于正常范围。

综上所述,努南综合征临床表型谱广,涉及全身多个系统,临床医生需提高警惕,及时行基因检测明确诊断。对于身高低于2个标准差或第3百分位的努南综合征患儿,rhGH治疗可提高患儿生长速率,改善患儿身高,且治疗期间未见明显不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ROMANO A A, ALLANSON J E, DAHLGREN J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): 746-759.
- [2] ROMANO A A, DANA K, BAKKER B, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2338-2344.
- [3] SHAW A C, KALIDAS K, CROSBY A H, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study[J]. *Arch Dis Childhood*, 2006, 92(2): 128-132.
- [4] NOONAN J A, RAAIJMAKERS R, HALL B D. Adult height in Noonan syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 2003, 123A(1): 68-71.
- [5] YART A, EDOUARD T. Noonan syndrome: an update on growth and development[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(1): 67-73.
- [6] AHMED M L, FOOT A B M, EDGE J A, et al. Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth Hormone[J]. *Acta Paediatrica*, 1991, 80(4): 446-450.
- [7] ŞIKLAR Z, GENENS M, POYRAZOLU Ş, et al. The growth characteristics of patients with Noonan syndrome: results of three years of growth hormone treatment: a nationwide multicenter study[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(3): 305-312.
- [8] 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: 426-432.
LIANG Yan. Suggestions on the clinical application of genetic recombinant human growth hormone in pediatrics[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51: 426-432. (in Chinese)
- [9] 刘之慧, 王林杰, 朱惠娟, 等. 6例Noonan综合征患者临床特点及重组人生长激素治疗效果分析[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37 (2): 238-242.
LIU Zhihui, WANG Linjie, ZHU Huijuan, et al. Clinical characteristics and recombine growth hormone treatment efficacy in six patients with Noonan syndrome[J]. *Basic and Clinical medicine*, 2017, 37 (2): 238-242. (in Chinese)
- [10] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-423.
- [11] RODRÍGUEZ F A, UNANUE N, HERNÁNDEZ M I, et al. Molecular characterization of Chilean patients with a clinical diagnosis of Noonan syndrome[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(3-4): 305-309.
- [12] ATIK T, AYKUT A, HAZAN F, et al. Mutation spectrum and phenotypic features in Noonan syndrome with *PTPN11* mutations: definition of two novel mutations[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(6):

- 517-521.
- [13] CRONIN A S, HORAN T L, SPERGER D J, et al. Neurotrophic effects of BDNF on embryonic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons[J]. **Eur J Neurosci**, 2004, 20(2): 338-344.
- [14] KERR B, DELRUE M A, SIGAUDY S, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases[J]. **J Med Genet**, 2006, 43(5): 401-405.
- [15] VAN DER KAAY D C M, LEVINE B S, DOYLE D, et al. RASopathies are associated with delayed puberty; are they associated with precocious puberty too?[J/OL]. **Pediatrics**, 2016, 138(6): e20160182.
- [16] 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. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. **中华儿科杂志**, 2015, 53(6): 412-418. Endocrinology, Genetics and Metabolism Group, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty (2015)[J]. **Chinese Journal of**
- Pediatrics**, 2015, 53(6): 412-418. (in Chinese)
- [17] MACFARLANE C E, BROWN D C, JOHNSTON L B, et al. Growth hormone therapy and growth in children with noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2001, 86(5): 1953-1956.
- [18] HORIKAWA R, OGATA T, MATSUBARA Y, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients[J]. **Endocr J**, 2020, 67(8): 803-818.
- [19] RANKE M B, HEIDEMANN P, KNUPFER C, et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases[J]. **Eur J Pediatr**, 1988, 148(3): 220-227.
- [20] RODRÍGUEZ F, GAETE X, CASSORLA F. Etiology and treatment of growth delay in Noonan syndrome[J]. **Front Endocrinol**, 2021, 12: 691240.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

刘冲研究员团队研究成果揭开少突胶质前体细胞发育起源与异质性的关系

2021年8月16日,《先进科学》(*Advanced Science*)在线发表了浙江大学医学院刘冲研究员团队关于少突胶质前体细胞(OPC)的发育起源与异质性的关系的最新研究成果“*In vivo clonal analysis reveals development heterogeneity of oligodendrocyte precursor cells derived from distinct germinal zones*”(https://doi.org/10.1002/adv.202102274)。该研究建立了针对OPC谱系的体内克隆分析技术,并利用该技术发现背侧和腹侧两种干细胞起源的OPC命运截然不同,证明了发育起源对于OPC命运具有决定性作用。

研究人员结合基因工程修饰小鼠、胚胎电转技术和PiggyBac转座子技术发展了一套全新的细胞特异性的体内克隆分析系统,可以实现在特定发育时间窗口对特定细胞类型进行谱系示踪与单细胞起源的克隆分析。通过改变胚胎电转的电流方向,把转座子上的DNA序列稳定整合到胚胎期小鼠侧脑室不同区域的神经干细胞中,结合在OPC中特异表达Cre重组酶的NG2-Cre/CreER转基因小鼠,实现对不同起源OPC及其子代细胞的标记和追踪。研究人员分别在群体水平和克隆水平探究背侧和腹侧起源的OPC分化、增殖、分布等细胞行为,发现背侧起源的OPC在成年后持续扩增并保持较高的分化比例,而腹侧起源的OPC虽然在早期与背侧起源的OPC有相似的细胞行为,但成年后逐渐凋亡,至小鼠6个月时基本全部消失,且相较于背侧起源的OPC保持更低的分化比例。研究人员还通过数学建模分析了OPC早期克隆的大小,推断背侧和腹侧起源的OPC的不同分裂模式。研究人员通过Crispr-Cas9技术在OPC克隆中特异性敲除了*NFI*基因,逆转了腹侧起源的OPC成年后逐渐凋亡的命运。综上所述,该研究通过对不同起源OPC的克隆分析,揭示了OPC发育起源对细胞异质性和细胞命运的决定性作用,并找出了改变腹侧起源OPC凋亡命运的关键基因,为通过OPC移植治疗脱髓鞘疾病提供了新的思路。

刘睿博士研究生为论文第一作者。研究获得国家自然科学基金、国家重点研发计划等资助。