

COL1A1 基因变异导致的临床表型与产前诊断

张浩烽[#] 邱力妍[#] 杨芳^{*}

(南方医科大学珠江医院 胎儿医学与产前诊断科, 广东 广州 510280)

【摘要】 COL1A1 基因编码 I 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 链, 其表达产物是骨骼、肌腱、筋膜、韧带、牙本质、巩膜的重要成分, 在维持组织稳定性、修复损伤的过程中起到重要作用。COL1A1 基因相关疾病为婴儿骨皮质增生症、Ehlers-Danlos 综合征 VII 型、成骨不全 I-IV 型、成骨不全合并 Ehlers-Danlos 综合征 I 型。COL1A1 基因突变所导致的各种临床表型一定程度上损害先证者的健康与成长, 为家庭及社会带来经济负担与精神压力。本文阐述了该基因突变所导致相关临床表型的主要症状与相关机制, 应通过产前诊断尽早明确诊断及针对严重表型行选择性流产。

【关键词】 COL1A1 基因; 成骨不全; 产前诊断; I 型胶原蛋白

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

COL1A1 基因相关疾病, 遗传方式多为常染色体显性遗传(AD), 细胞遗传学基因位置(17 号染色体): 17q21.33。基因组坐标(GRCh38): 17:50,184,101-50,201,631。COL1A1 基因编码 I 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 链。该蛋白是骨骼、肌腱、筋膜、韧带、牙本质、巩膜的重要成分, 在维持组织稳定性、修复损伤的过程中起到重要作用。所以该基因突变常常涉及多系统疾病的发生, 可能为患者及胎儿带来不良的预后与疾病负担。产前诊断(prenatal diagnosis)通过对孕期胎儿检测, 采取必要措施, 防止遗传病或先天畸形患儿的出生。及时鉴别 COL1A1 基因变异表型与体征, 做好产前诊断与遗传学咨询, 将极大保障患者及家庭的健康, 为我国优生优育政策, 健康中国战略贡献微薄力量。

1 COL1A1 基因及其表达产物的结构与功能

Sundar Raj 等人(1977)首次使用细胞杂交技术发现位于 17 号染色体的 I 型胶原蛋白基因^[1]。Huerre 等人(1982)使用 cDNA 探针发现小鼠与人类细胞 17 号染色体的共分离, 验证该基因可能位于

17q21 或 17q22 条带位置^[2]。Retief 等^[3]发现编码蛋白 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链的基因分别位于 17q21.31-q22.05 和 7q21.3-q22.1 条带中。Tromp 等人在 1988 年实现了 COL1A1 基因的全长 cDNA 克隆, 测定了编码 I 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 链的 729 个核苷酸残基和 243 个氨基酸残基的密码子^[4]。直至后来, 越来越多的胶原蛋白家族基因谱系的鉴定, 以及现在更多相关的研究被发掘, 为该基因的疾病谱系、生化分析、临床应用研究等带来更多效益。

与 COL1A1 基因突变相关的疾病包括婴儿骨皮质增生症、Ehlers-Danlos 综合征关节松弛 I 型、成骨不全 I-IV 型、成骨不全合并 Ehlers-Danlos 综合征 I 型。致病机制往往是因该基因所编码的 I 型胶原蛋白结构或功能改变而引发上述的疾病类型, 其相关蛋白合成途径包括胶原蛋白链三聚体化和整合素途径^[5]。该基因编码 I 型胶原蛋白的前 $\alpha 1$ 链, 其三螺旋结构包括两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链, 如图 1^[6]。I 型胶原蛋白合成途径如下, 先合成前胶原, 以螺旋方式进行蛋白链相互结合, 同时被脯氨酸、赖氨酸残基、羟赖氨酸残基等被修饰, 相互交联成高度有序的纤维结构。然后分泌至胞外, 经过蛋白酶的剪切形成成熟的胶原蛋白。I 型胶原存在翻译后修饰, 一部分修饰参与胶原纤维合成, 另一部分如异构化、糖基化等修饰, 从而改变 I 型胶原蛋白生物学功

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.009

基金项目: 广东省自然科学基金(2023A1515110372); 广州市科技计划重点项目(2024B03J1036)

* 通信作者: 杨芳, E-mail: 964175870@qq.com; # 共同第一作者

能。作为一种纤维胶原蛋白,大多数结缔组织中均可检测到,尤其在骨骼、角膜、真皮和肌腱中含量丰富^[7]。脯氨酸和赖氨酸残基的羟基化程度、糖基化的程度等,在某种程度上影响其胶原蛋白差异^[8],目

前其终产物已被证明为某些疾病的生物标志物^[9]。*COL1A1* 基因突变会影响蛋白的折叠、某些酶学的修饰,或晶体的结合,最终影响胶原蛋白形成而致病。

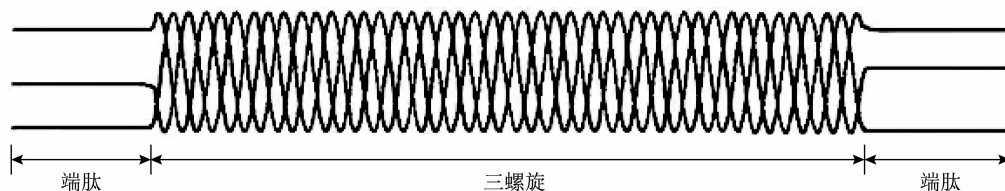


图1 纤维胶原蛋白模式图

2 *COL1A1* 基因突变所致的临床表型

2.1 成骨不全症(I-IV型) 成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI),或“脆骨病”、瓷娃娃病等,是*COL1A1* 基因突变导致的常见临床表型,其是一种具有临床异质性的遗传性结缔组织病,在新生儿中发病率为1/15000~1/20000^[10]。据我国121种罕见病统计,我国成骨不全症的患病率超过1/10000^[11]。OI的发生大多数是由编码I型胶原 α 链的*COL1A1*、*COL1A2* 基因突变引起^[12],其中

COL1A1 基因突变最为常见,此外其他基因如*TMEM38B*、*FKBP10*、*PPIB*、*PLOD2* 以及*WNT* 等也被报道与成骨不全症密切相关^[13]。80%~85%的病例中由I型胶原蛋白异常引起,包括胶原一级结构的异常,胶原数量不足,胶原翻译后修饰异常、折叠异常等^[10]。由于相当复杂的表型变异性,目前多用Sillence(1979年)从遗传学角度对该病的分型^[14],如表1。此后越来越多的OI患者被发现,目前OI类型至少已达22型(I型至XXII型)^[10,15-17],如表2。

表1 成骨不全 Sillence 分型

分型	遗传方式	生化	预后	巩膜颜色
第一型	AD	I型胶原蛋白不足	轻	蓝巩膜
第二型	AD	I型胶原蛋白结构异常	围产期致死	蓝巩膜
第三型	AD AR(极少)	I型胶原蛋白结构异常	严重	蓝巩膜
第四型	AR	胶原纤维的前驱物 α 键过短	轻	正常

注:AD, autosomal dominant,常染色体显性遗传;AR, autosomal recessive,常染色体隐性遗传。

常见的成骨不全患者的临床特点包括骨密度及强度降低,易骨折、变形、生长发育受限等,中度和重度成骨不全患者多次创伤性骨折,伴身材矮小、骨骼畸形和慢性疼痛。由于I型胶原蛋白在许多组织中表达,因此在这些患者中也常见骨骼外表现,如心脏瓣膜功能不全和主动脉扩张等^[10]。临床表现范围从无症状、轻度到致死(皱褶肋骨、脆弱颅骨和长骨骨折),严重结构异常可导致围产期死亡率增加。目前暂无有效治疗的方法,应预防骨折,及对症治疗,严重畸形可行手术干预^[15]。

2.2 Ehlers-Danlos 综合征,关节松弛型1型(Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1)

Ehlers-Danlos 综合征又称弹力过度性皮肤、全身

弹力纤维发育异常等,涉及至少17个基因和13个亚型,具有各种特征性关节过度活动、皮肤过度伸展和组织脆性,与胶原代谢缺陷相关^[18]。本病多见于早产儿(多伴有胎膜早期破裂)和婴儿(肌张力低下)。根据临床特点与遗传学特征,EDS可分为多种类型(如表3)。本综合征最常见的体征和症状^[19]:①关节过度松弛。因连接关节的结缔组织变松,关节活动度要远超常规标准。常表现为关节疼痛和脱位;②皮肤松弛。患部皮肤弹力过度伸展,触摸柔软,犹如天鹅绒感;③皮肤脆弱。因皮肤过度伸展、易碰伤、血管脆弱易破裂,出现皮肤青肿,皮肤受伤后通常较难愈合,见图2^[20]。

表 2 OI 分型(列举 OMIM 常见表型)

分型	OMIM 遗传方式	临床表现
成骨不全非变形型(OI I型)	166200 AD	迟发性成骨不全症伴蓝色巩膜,是由 17q21.33COL1A1 基因(120150)突变,胶原质量正常,但数量不足。易骨折,脊柱曲度变小,关节松弛,肌张力不足,蓝灰巩膜(因为 I 型胶原合成不足,内层的脉络丛静脉通过巩膜折射出来所致)。部分儿童有听力缺失和轻度的突眼。根据有无牙本质发生不全,可进一步分为 I A 和 I B 型, I A 无牙本质发生不全, I B 出现乳白牙
成骨不全围产期致死型(OI II型)	166210 AD/AR	围产期致死型,是由 17q21.33COL1A1 基因(120150)或 7q21.3 COL1A2 基因(120160)的突变引起的。骨脆性,围产期骨折,长骨严重弯曲,矿化不足,围产期多因呼吸功能不全而死亡。胶原的质量和数量均不足。多数病例在出生后一年内死于呼吸衰竭或颅内出血。肺部发育不全可致严重的呼吸系统疾病。严重的骨骼畸形和矮小,通过 X 线片评估长骨和肋骨,进一步分为 ABC 三个亚型。II A 型长骨粗短,“念珠状”肋骨;II B 型长骨宽短,肋骨薄,无“念珠状”肋骨;II C 型长骨细长,肋骨薄而呈“念珠状”
成骨不全进行性变形型(OI III型)	259420 AD	进行性变形,伴正常巩膜,是由 17q21.33COL1A1 基因(120150)或 7q21.3 COL1A2 基因(120160)的突变引起的。胶原数量充足但质量差。易骨折,有时出生前就有骨折,骨畸形常很严重。III 型和其他型的区别在于“进行性畸形”,出生时症状很轻微,然后症状逐渐加重,生存期可能正常
成骨不全中度型(OI IV型)	166220 AD/AR	伴正常巩膜,是由 17q21.33COL1A1 基因(120150)或 7q21.3 COL1A2 基因(120160)的突变引起的;常见于新生儿期,骨折可能发生在宫内、分娩期间或新生儿期,骨折发生在孕早期,然后频率降低,随行走的出现而发生。青春期后骨折减少,绝经后加重
成骨不全伴骨间膜钙化和/或增生性愈合组织(OI V型)	610967 AD	由位于 11p15.5 的干扰素诱导的跨膜蛋白 5 基因突变引起 (IFITM5, 614757.0001),增生性组织形成过程中血清碱性磷酸酶升高,期间尿 I 型 N-端肽排泄(NTx)增加,髂骨活检显示鱼鳞片模式,前臂骨间膜钙化、桡骨头脱位、骶下干骺端放射致密线和增生性愈合组织形成。和 IV 型临床表现相似。独特的组织学表现为“网眼状”骨,另一个特征是“V 型三联症”:①邻近生长板的不透光带;②骨折部位的肥大骨痂;③尺桡骨间膜钙化
成骨不全 VI 型	610968 AD/AR	和 IV 型的临床表现相似,特殊的组织学表现为“鱼鳞样”骨外观
成骨不全 VII 型	610682 AR	由 3p22.3CRTAP 基因(605497)突变引起的,出生时出现多发性骨折,婴儿期常继发呼吸功能不全/肺炎,青春期后骨折频率降低
成骨不全 VIII 型	610915 AR	在染色体 1p32 上 LEPRE1 基因(P3H3;610339)1 型胶原蛋白过度修饰或胶原蛋白 I 脯氨酰羟基化缺失-减少;长骨 X 线片显示球状干骺端和明显的基质紊乱



图 2 Ehlers-Danlos 综合征临床表现

A: 薄而透明的皮肤; B: 皮肤过度伸展性; C: 扩大萎缩性瘢痕;
D: 含铁血黄素瘢痕形成。

Ehlers-Danlos 综合征 VII A 型是由 COL1A1 (120150)的杂合突变引起的,也称为关节松弛型 1 型(aEDS 1)(OMIM:130060)^[21,22]。关节松弛型 1 型 EDS 主要特点包括先天性双侧髌关节脱位、极度关节松弛伴复发性关节半脱位和较少的皮肤受

累^[18,23]。

2.3 合并成骨不全症和 Ehlers-Danlos 综合征 1 (combined osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome 1, OIEDS 1) Cabral 等人在合并 OI 和 EDS I 患者中鉴定了 COL1A1 基因中的杂合突变,发现这些突变改变蛋白修饰,直接导致成骨不全的骨脆性,且间接导致 EDS 症状^[24]。而后将联合成骨不全症和 EDS 作为 COL1A1 基因突变的新表型^[25]。合并 EDS 和成骨不全的情况非常罕见(发病率>1/100 万),而且这种情况并未被纳入目前的 EDS 国际分类当中。这种表型是应该被分为一种被忽略 EDS 类型,或是被包括在隐性成骨不全中,目前尚无定论^[26]。OIEDS 1 多由 COL1A1 基因(120150)的杂合突变引起的,合并特征包括 OI(骨脆性、骨折、蓝色巩膜)和 EDS(关节过度伸展、皮肤过度伸展、血管脆性)等。

2.4 婴儿皮质骨质增生症 (infantile cortex hyperostosis, ICH) 婴儿皮质骨质增生症,或称为 Caffey 病,由 Caffey 于 1945 年描述^[27]。Caffey 病是由 COL1A1 基因(120150)突变引起的,外显不全,

表 3 EDS 分型(排序方式为按致病基因所在染色体顺序排列)

位置	分型	OMIM	遗传方式	基因	OMIM	临床表现
1p36.33	EDS 脊柱发育不良 2 型	615349	AR	B3GALT6	615291	由 UDP-Gal:β-Gal β-1,3-半乳糖基转移酶多肽 6 基因突变引起,表现为外观衰老、发育迟缓、身材矮小、颅面比例失调、全身骨质减少、伤口愈合缺陷、关节过度活动、肌张力低下和皮肤松弛但有弹性
1p36.22	EDS 脊柱后凸 1 型	225400	AR	PLOD1	153454	主要特征是出生时严重的肌张力减退,全身关节松弛,出生时脊柱侧弯,巩膜脆性和眼球破裂,伴赖氨酰羟化酶缺乏症
2q32.2	EDS 血管型	130050	AD	COL3A1	120180	主要并发症是动脉和肠破裂,妊娠期间子宫破裂,以及易瘀斑,皮肤薄,可见静脉和特征性面部特征,关节过度活动主要局限于手指,皮肤过度伸展性很小或不存在,伴 III 型胶原缺损
2q32.2	EDS 经典型 2 型	130010	AD	COL5A2	120190	关节松弛,柔软、天鹅绒般的皮肤,超伸展性皮肤,愈合时会留下特殊的“烟纸”疤痕
4q27	脆性角膜综合征 2 型	614170	AR	PRDM5	614161	巩膜发青、轻微创伤后角膜破裂、圆锥角膜或球状角膜、皮肤弹性过强和关节过度活动
5q35.3	EDS 脊柱发育不良 1 型	130070	AR	B4GALT7	604327	显著发育迟缓,身材矮小、前臂骨骼和肘部发育异常以及四肢弯曲,包括 EDS 经典特征,伴半乳糖基转移酶 I 缺乏症
5q35.3	EDS 皮肤脆裂型	225410	AR	ADAMTS2	604539	皮肤脆裂,前胶原肽酶缺乏,电镜下胶原纤维显示象形文字图案
6p21.33-p21.32	EDS 经典样 1 型	606408	AR	TNXB	600985	皮肤过度伸展、关节过度活动和组织脆性,伴 Tenascin X 缺乏
6q13-q14.1	Bethlem 肌病 2 型	616471	AD	COL1A2	120320	先天性肌张力减退和肌病。运动发育延迟,近端关节挛缩以及关节过度松弛
6q22.1	EDS 肌肉收缩 2 型	615539	AR	DSE	605942	进行性多系统脆性,包括关节脱位和畸形,皮肤过度伸展、瘀伤和脆性,伴有复发性大皮下血肿,心脏瓣膜、呼吸系统、胃肠道和眼科并发症,以肌肉发育不全、肌无力和异常肌纤维模式为特征,导致粗大运动发育迟缓为主肌病
7p14.3	EDS 脊柱后凸 2 型	614557	AR	FKBP14	614505	严重的肌张力减退、进行性脊柱侧弯、关节过度活动、皮肤超弹性、肌病、感音神经性听力障碍
7p13	EDS 经典样 2 型	618000	AR	AEBP1	602981	严重的关节和皮肤松弛、累及髋关节和脊柱的骨质疏松症、骨关节炎、柔软的多余皮肤、伤口愈合延迟伴异常萎缩性瘢痕形成以及肩关节、髋关节、膝关节和踝关节脱位
7p21.3	EDS 心脏瓣膜型	225320	AR	COL1A2	120160	心脏瓣膜病变,二尖瓣脱垂,二尖瓣反流、二尖瓣功能不全、主动脉瓣关闭不全
7p21.3	EDS 关节松弛 2 型	617821	AD	COL1A2	120160	先天性髋关节脱位和极度关节松弛,伴复发性关节半脱位和最小皮肤受累
9q34.3	EDS 经典型 1 型	130000	AD	COL1A5	120215	关节松弛和脆弱、瘀伤的皮肤,愈合时会留下特殊的“烟纸”疤痕
11p11.2	EDS 脊柱发育不良 3 型	612821	AD	SLC39A13	608735	身材矮小、皮肤弹性过强和关节过度活动、眼睛突出且巩膜发青、手掌有细纹和特征性放射学特征
12p13.31	EDS 牙周型 2 型	601774	AD	C1S	120580	牙周炎、进行性牙齿脱落
12p13.31	EDS 牙周型 1 型	130080	AR	C1R	613785	广泛的牙龈炎,色素沉着,青少年中,早发性牙周炎会导致牙齿附着的炎症性破坏和牙齿过早脱落
15q15.1	EDS 肌肉收缩 1 型	601776	AR	CHST14	608429	独特的颅面畸形、拇指和手指先天性挛缩、马蹄内翻足、严重脊柱后凸、肌张力减退、过度伸展的薄皮肤
16q24.2	脆性角膜综合征 1 型	229200	AR	ZNF469	612078	巩膜发青、轻微创伤后角膜破裂、圆锥角膜或球状角膜、皮肤弹性过强和关节过度活动,赖氨酰羟化酶活性正常
17q21.33	EDS 关节松弛 1 型	130060	AR	COL1A1	612078	先天性髋关节脱位和极度关节松弛,伴复发性关节半脱位和最小皮肤受累
—	EDS 过度活动型	130020	AD	EDSHMB	130020	无骨骼畸形的明显关节过度伸展性,皮肤表现相对不明显

可导致 I 型胶原纤维的大小和形状变化^[28],但导致 Caffey 病的体征和症状机制依旧不明^[29-31]。其特征是婴儿期大量骨膜下新骨形成,通常累及长骨、下颌骨和锁骨的骨干,常伴疼痛性肿胀和全身发热,有一定自限性,产前较难发现^[32]。实验室检查可见碱性磷酸酶水平升高,白细胞和红细胞沉降率可升高^[30]。目前关于该病的研究仍比较有限,也无相关的临床管理指南等。一般临床症状^[33-35]:①可有苍白、贫血,有精神异常症状;②深层软组织肿胀、变硬

和压痛;病变可为多发或单发。受累各骨的病变程度表现轻重不一。肿胀早于 X 线片发现,可在原处或在另一部位复发;③骨皮质增厚。临床上常使用吲哚美辛和糖皮质激素治疗可缓解症状^[29,36]。

2.5 骨质疏松症 (bone mineral density variation, osteoporosis) 骨质疏松症是一种具有与遗传多相关的常见疾病,其特征是骨量减少和骨折风险增加^[37]。目前的证据表明,骨量的遗传受到多基因控制^[38,39],但相应基因不明确。可能相关的基因如表

5 所例举,其中 COL1A1、COL1A2 基因编码骨基质必需蛋白,其编码序列和调控位点的变化都可能增加靶蛋白表达的改变,从而增加骨病的发病率。因此,COL1A1 是参与骨质疏松症的关键基因^[40]。目前所研究的骨质疏松症类型,常常是研究的后天性的疾病及机制,而本基因所涉及的特定表型和研究有限,产前更难单独诊断,多是伴随其他骨骼疾病异常。

3 各表型产前诊断策略与预后管理

产前诊断是在遗传咨询的基础上,主要通过遗传学和影像学检查,对高风险胎儿进行明确诊断的过程,对于降低出生缺陷率、围产儿死亡率和提高人口素质有着重要的意义。针对有多发骨折、骨骼畸形或结缔组织病、COL1A1 基因突变家族史或相关病情生育史的患者,从夫妻双方调查入手,明确双方的基因诊断或先证者诊断,备孕前可做相关的携带者筛查。发现致病基因后,首先建议患者在规定时间完成产前诊断,如绒毛穿刺、羊水穿刺,鉴别胎儿是否携带致病基因,同时明确家系分析,判读亲属遗传还是新发变异,结合临床表型进一步分析及咨询。

孕期超声监测 COL1A1 基因相关异常指标,包括超声发现四肢短、薄串珠肋骨、骨折、成角或弯曲骨畸形、手足畸形、颅骨变形、生长发育受限等,建议行介入性产前诊断,结合产前诊断结果明确基因及疾病分型,与患者及家属做好充分知情同意和沟通,若为严重或致死表型,应告知胎儿可能预后,由患者及家属决定是否终止妊娠^[41]。若患者选择终止妊娠,胎儿尸检有助于识别骨骼发育不良的类型,以确认产前检测的胎儿异常^[42],若未行遗传学检测,建议引产组织送检基因测序。在排除致死性或严重异常表型下,孕期严密超声监测,同时该表型胎儿可能因阴道分娩而致骨折、出血等,分娩时积极干预,需做好术前评估和放宽手术指征。

孕期行多学科会诊管理,做好遗传学评估及临床表型评估,充分病情沟通,告知新生儿出生时与发育监测,如出生后的菲薄皮肤、关节活动异常、易激惹、骨折或畸形等,及时协请其他科室专家共同管理,或转诊至有能力救治、诊断的上级医院。

若产前未及时发现,新生儿期或儿童期可能发病,监测身高、骨折史、巩膜、听力是否异常等,同时行基因诊断。本基因所涉及表型,大多难以治愈,往往都是对症治疗。拥有多学科健康管理中心,可提升患者生存质量^[43]。如多学科专家会诊、科普、疾病管理、社群交流等,其中健康宣教尤为重要^[43]。诸如防止摔倒,预防骨折,EDS 综合征患者预防擦伤,禁用抗凝药物等。

3.1 成骨不全 成骨不全应着重考虑其分型(I-IV型, XIII型),如表 2,其中成骨不全 II 型又称围产期致死型,多预后不良,由 COL1A1 基因(120150)或 COL1A2 基因(120160)的突变引起的,孕期可出现骨折,长骨严重弯曲,围产期多因呼吸功能不全而死亡。

成骨不全症的 COL1A1 或 COL1A2 突变主要由三螺旋区变异引起。最常见的原因是 I 型胶原螺旋结构域的甘氨酸替换,其会影响螺旋折叠及修饰酶异常。每个 α 链具有不同的基因型-表型关系。在 $\alpha 1(I)$ 链中,带电荷侧链或支链侧链区域的异常可破坏蛋白螺旋的稳定性,表型往往是致命的。 $\alpha 1(I)$ C 端附近区域的改变常导致完全致命表型。在 $\alpha 2(I)$ 链中,取代主要是非致死的,对应相对轻度的临床表型^[16]。不同的甘氨酸取代如何导致不同的临床严重程度机制仍然不完全清楚,目前还不可能从机制上预测由甘氨酸取代引起的临床表型的严重程度^[44]。

依据临床表型不同,如果能早期通过分子诊断的方法明确疾病的分型,可尽早干预或提示预后。在有经验的中心,超声评估通常会形成相对特异性诊断,孕期各表型都可通过超声发现可疑的胎儿骨骼结构异常^[45],在各个孕周根据分型推荐的超声时机如表 4^[10,46,47]。进一步行侵入性产前诊断,靶向测序、全外显子组(WES)或全基因组测序(WGS)等极大地提高 OI 的检出和分类^[48]。绒毛穿刺术还可检测与 OI 或其他胶原蛋白疾病的异常胶原蛋白生成^[49]。详细的尸检评估和胎儿 X 线检查是诊断的必要辅助手段。成骨不全为该表型中较为常见的疾病类型,可参考以下诊断策略,如图 3。鉴于现有的方法,还无法从根本上治疗严重的 OI,所以需早期产前诊断,发现严重及致死性表型并适时终止妊娠。

表 4 妊娠期 OI 超声鉴别(按第一次超声时间排序)

分型	临床表现	超声表现	建议第一次复查超声时机
OI II (围产期致死性)	致命的围产期类型:钙化颅骨,X线“串珠”肋骨,骨畸形	四肢宽、褶皱和缩短,薄串珠肋骨,骨折长骨成角或弯曲,手外观正常,颅骨可变形	≥14 周
OI III	进行性变形型:出生时四肢中度畸形,巩膜颜色变化,身材非常矮小,牙本质发育不全症(DI)	肋骨细、四肢短、骨折、颅骨矿化不足、骨长偏离正常 16~18 周	≥18 周
OI IV	巩膜正常,轻度/中度肢体畸形伴骨折,身材矮小,DI,部分听力损失	极少数情况下,长骨弯曲和/或骨折	20 周后但不常见
OI I	骨折,很少或没有肢体畸形,巩膜蓝色,身材正常,听力损失,DI	极少数情况下,长骨弯曲和/或骨折	20 周后但不常见
OI V	类似于 OI IV,前臂骨间膜钙化,桡骨头脱位,增生性骨瘤形成	—	—
OI VI	骨折多于 OIIV 型,椎体压缩性骨折,无 DI	—	—
OI VII	先天性骨折,蓝巩膜,早期畸形,髓内翻,骨质减少	—	—

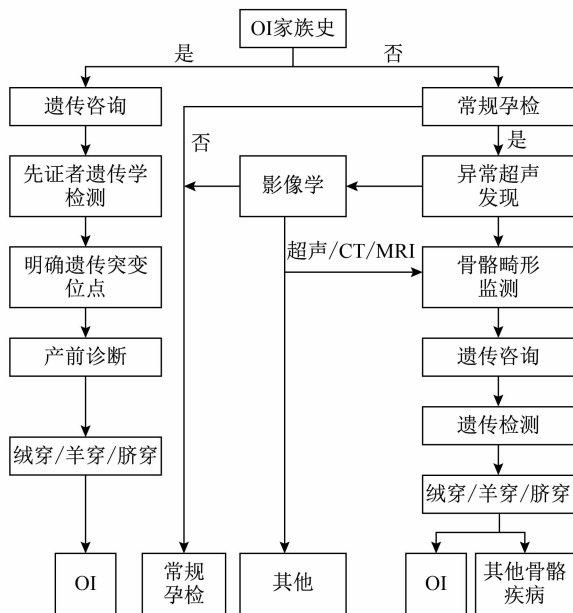


图 3 OI 产前诊断思路策略

表 5 常见骨质疏松症的基因位点表

位置	表型	OMIM	遗传方式	基因座	基因座 MIM
5q31.1	骨质疏松症(敏感型)	166710	AD	RIL	603422
7q21.3	骨质疏松症(敏感型、绝经后)	166710	AD	CALCR	114131
7q21.3	骨质疏松症(绝经后)	166710	AD	COL1A2	120160
11p12	骨质疏松症	166710	AD	BMND8	611739
11q13.2	骨质疏松症	166710	AD	LRP5	603506
17q21.33	骨质疏松症(骨密度定量性质位点)	166710	AD	COL1A1	120150
20p12.3	骨质疏松症	166710	AD	BMND7	611738

3.2 Ehlers-Danlos 综合征,关节松弛型 1 型 由 COL1A1 导致的 Ehlers-Danlos 综合征主要为关节松弛型 1 型,而同源的胶原蛋白基因 COL1A2 也常引起 Ehlers-Danlos 综合征的关节松弛型 2 型、心脏瓣膜型、Bethlem 肌病 2 型(如表 3)。本基因所引起表型与其他类型 EDS 不同的是,其主要诊断标准

为典型的先天性髋关节脱位、广泛性关节松弛伴多发脱位/半脱位、皮肤过伸。通常,aEDS 患者的 COL1A1 基因突变集中在外显子、内含子 5 和 6 区附近。 $\alpha 1$ 前(I)或 $\alpha 2$ 前(I) N-端肽框架杂合缺失是 aEDS 的共同遗传基础。COL1A1 基因的 5 号和 6 号内含子剪接位点突变可导致 6 号外显子全部或部分跳过^[50]。N 端肽的缺失导致前胶原的不完全切割和交联缺陷,可能是相关的致病机制^[51]。

具有结缔组织病和多处不明原因骨折婴儿应考虑进行基因检测,且提示下次妊娠需行产前诊断。产前怀疑该病,行基因诊断后,应充分做好知情沟通,告知相关病情预后。相关家族史的先证者或怀疑该表型新生儿,因疾病可影响全身组织和系统,初步应筛查评估所有系统,可能包括超声心动图、眼科检查、听力测定、X 线、骨密度测定以及骨代谢指标等。疾病管理需要监测主要器官特异性并发症(例如动脉瘤和夹层)、综合物理治疗和康复^[43]。

3.3 合并成骨不全症和 Ehlers-Danlos 综合征-1 (combined osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome 1,OIEDS 1) 目前该表型被认为是与成骨不全相关的其他 EDS 变体之间的桥接表型。OIEDS1 突变仅限于 I 型胶原的 N 端和 C 端区域。I 型胶原蛋白三螺旋区域的 N 端对应于外显子 7-14。I 型胶原蛋白螺旋每条链 N 端前 85 个氨基酸,对三螺旋 N 端正确折叠和稳定至关重要。该区域的突变导致 N-前肽切割不完全或延迟及原纤维的关联改变。这类突变常表现为全身性关节过度松弛和皮肤过度伸展,早期进行性脊柱侧突,以及轻度至致死性的成骨不全症状,包括相对矮小的身材、蓝色巩膜、罕见或频繁骨折以及不同程度的骨质减少,

I 型胶原基因 C 端(外显子 37-51)突变的 OIEDS1 患者具有广泛、严重表型^[52]。临床上,这些患者表现出与许多其他 EDS 亚型相似的 EDS 特征,成骨不全的特征可能非常轻微。生化胶原蛋白分析是诊断这些疾病的有力工具,因为它有助于与其他 EDS 亚型的鉴别诊断^[53]。

3.4 婴儿骨质增生症 该表型是由 COL1A1 基因 c.3040C>T 突变引起的,导致 836 位精氨酸被半胱氨酸取代,导致胶原原纤维内部或之间的二硫键交联增加,导致胶原纤维连结异常。该突变导致 Caffey 病中骨膜新骨形成和与软组织炎症相关的皮质骨质增生^[30]。

除了经典 Caffey 病(具有自限性和相对良性)外,还有致命的产前类型^[54]。致命型产前骨质增生症更为严重,常在出生前或后早期出现,可误诊为致死性成骨不全。产前形态通常表现为羊水过多,广泛骨骼受累,水肿和有时四肢短小^[55]。当产前超声显示短骨、无骨折、羊水过多时,应考虑产前发病的婴儿皮质骨质增生症^[56]。磁共振成像(MRI)可检测 Caffey 病患者邻近肌肉、结缔组织和骨髓中特征性的增厚影和炎症信号,因此这种疾病似乎并不局限于骨骼^[56-58],可能在胎儿期有一定指示作用。

3.5 骨质疏松症 由于 I 型胶原蛋白是矿化骨基质的主要结构蛋白(94%),因此 I 型胶原蛋白合成异常会降低骨量,增加骨折易感性。注意有家族史成员或多发骨折史,孕前做好遗传咨询,孕期补足钙量及维生素摄入,孕期识别相关骨骼系统畸形表型或影响 BMD 变异、骨骼或结缔组织等特异性位点或基因,做好遗传评估,出生后密切监测新生儿发育、骨密度等,预防骨折,补足钙量。加强对骨质疏松发病机制的理解,同时对高风险人群的早期识别和一级预防方案的制定提供帮助。

目前大多表型无有效的治疗方法及指南管理,因此产前早期诊断,严重及致死表型选择性终止妊娠,将为该家庭优生优育提供时机。针对携带致病突变的家系开展胚胎植入前单基因病遗传学检测(preimplantation genetic testing for monogenic disorders, PGT-M)是目前最好的应对策略^[59],避免妊娠决策与疾病不可预估性带来的心理

负担,终止妊娠给母体带来的身心创伤、漏诊误诊带来的社会家庭负担。

4 结语与讨论

本文综述了该基因与相应表型的临床特点及产前诊断思路,没有针对专门的致病机制等进行系统阐述,但仍有一定的指示性作用。COL1A1 基因所涉及的 I 型胶原蛋白的改变,导致一系列的遗传学疾病,为临床医生带来诊断及治疗的困局。目前对于 COL1A1 基因如何影响胶原蛋白的形成有了一定的研究基础,但内里机制仍有待探索,较为热门的内质网应激学说、未折叠蛋白反应^[60]等诱发的细胞凋亡机制仍在研究阶段,这些途径都可能成为未来的治疗靶点。越来越多的相关的 OI、EDS 动物模型被研发,探索更多机制,有助于我们继续研究该类疾病的病理生理过程、基因变异、蛋白改造等,但由于人类生理的异质性,仍存在一定的局限性,未来也将是一条漫长探索的道路。

用健康供体细胞替代劣质细胞治疗,即细胞移植^[61]和基因治疗^[51],如抑制不利或有害的转录本、增加正常等位基因的表达、或短暂或永久地修复遗传异常等是该类严重基因病表型的重要研究方向。除了机制不清、外源细胞无法移植吸收、作用时间短等,还有涉及伦理问题。我们憧憬未来新技术的发展,能够进一步研究清楚 COL1A1 的基因-表型机制,在产前及时发现,预测表型的严重程度,评估胎儿预后;产后对于该类患儿又有更为针对性的药物及细胞治疗等,提升患儿的生存质量,挽救更多不幸的家庭。

全世界发现的罕见病超过 7000 种,约 80% 为遗传性疾病,约 50% 起病于儿童期^[62]。罕见病是诊疗挑战较大的疾病领域,也是全球共同的重大公共卫生问题,罕见病要从源头上进行防控。为加强我国罕见病防治工作,兼《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,联合印发《第一批罕见病目录》^[62],其中针对成骨不全有一定帮扶与救治,希望更多罕见病及机制被发现及诊断,造福更多家庭。本综述多数表型涉及的临床症状与预后,大多是有一定难度、需长期及多学科管理的疾病,且

存在致死致畸可能,给家庭和社会都带来一定的经济和精神负担,故产前早期诊断非常重要。涉及该类患者及医生,应积极寻求有能力的产前诊断中心,进行遗传咨询,孕期行产前诊断,综合评估风险利弊,积极干预,实现优生优育。

参 考 文 献

- [1] C-V SUNDAR RAJ, CHURCH R-L, KLOBUTCHER L-A, et al. Genetics of the connective tissue proteins: assignment of the gene for human type I procollagen to chromosome 17 by analysis of cell hybrids and microcell hybrids[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977,74(10):4444-4448.
- [2] C HUERRE, JUNIEN C, WEIL D, et al. Human type I procollagen genes are located on different chromosomes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1982,79(21):6627-6630.
- [3] E RETIEF, PARKER M-I, RETIEF A-E. Regional chromosome mapping of human collagen genes alpha 2(I) and alpha 1(I) (COLIA2 and COLIA1)[J]. Hum Genet, 1985,69(4):304-308.
- [4] G TROMP, KUIVANIEMI H, STACEY A, et al. Structure of a full-length cDNA clone for the pro α 1(I) chain of human type I procollagen[J]. Biochemical Journal, 1988, 253(3): 919-922.
- [5] XIAOJING LI, ZHANG QI, YU S-MICHAEL, et al. The Chemistry and Biology of Collagen Hybridization[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(20): 10901-10916.
- [6] THOMAS-A COLLIER, NASH ANTHONY, BIRCH HELEN-L, et al. Preferential sites for intramolecular glucosamine cross-link formation in type I collagen: A thermodynamic study[J]. Matrix biology, 2015, 48:78-88.
- [7] DANIEL MARTÍNEZ-PUIG, COSTA-LARRIÓN ESTER, RUBIO-RODRÍGUEZ NURIA, et al. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge[J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1332.
- [8] HANNE DEVOS, ZOIDAKIS JEROME, ROUBELAKIS MARIA-G, et al. Reviewing the Regulators of COL1A1[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12):10004.
- [9] ZIWEI OUYANG, DONG LEI, YAO FENG, et al. Cartilage-Related Collagens in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Therapeutics [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(12): 9841.
- [10] MARINI JC, FORLINO A, BÄCHINGER HP, et al. Osteogenesis imperfecta[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17052.
- [11] YANQIN LU, GAO QINGXIA, REN XIUZHI, et al. Incidence and prevalence of 121 rare diseases in China: Current status and challenges; 2022 revision[J]. Intractable Rare Dis Res, 2022, 11(3):96-104.
- [12] LULU LI, MAO BIN, LI SHAN, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Chinese patients with osteogenesis imperfecta[J]. Hum Mutat, 2019, 40(5):588-600.
- [13] OSAMA ESSAWI, SYMOENS SOFIE, FANNANA MAHA, et al. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: molecular screening of 49 affected families[J]. Mol Genet Genomic Med, 2018, 6(1):15-26.
- [14] D-O SILLENCE, SENN A, DANKS D-M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta[J]. J Med Genet, 1979, 16(2):101-116.
- [15] F-S VAN DIJK, SILLENCE D-O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(6):1470-1481.
- [16] ANTONELLA FORLINO, MARINI JOAN-C. Osteogenesis imperfecta[J]. Lancet, 2016, 387(10028):1657-1671.
- [17] GEERT-R MORTIER, COHN DANIEL-H, CORMIER-DAIRE VALERIE, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders; 2019 revision [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(12):2393-2419.
- [18] MARTA MARTÍN-MARTÍN, JONATHAN CORTÉS-MARTÍN, MARIA ISABEL TOVAR-GÁLVEZ, et al. Ehlers-Danlos Syndrome Type Arthrochalasia: A Systematic Review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(3): 1870.
- [19] B-J DOOLAN, LAVALLEE M-E, HAUSSER I, et al. Extracutaneous features and complications of the Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 101053466.
- [20] FRANSISKA MALFAIT, CASTORI MARCO, FRANCOMANO CLAIR-A, et al. The Ehlers-Danlos syndromes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):64.
- [21] P-H BYERS, DUVIC M, ATKINSON M, et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen[J]. Am J Med Genet, 1997, 72(1):94-105.
- [22] M KLAASSENS, REINSTEIN E, HILHORST-HOFSTEE

- Y, et al. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)—expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood[J]. *Clin Genet*, 2012, 82(2):121-130.
- [23] CECILIA GIUNTA, CHAMBAZ CÉLINE, PEDEMONTE MARINA, et al. The arthrochalasia type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIIA and VIIB): the diagnostic value of collagen fibril ultrastructure[J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(10):1341-1346.
- [24] WAYNE-A CABRAL, MAKAREEVA ELENA, LETOCHA ANNE-D, et al. Y-position cysteine substitution in type I collagen (alpha1(I) R888C/p. R1066C) is associated with osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome phenotype[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(4):396-405.
- [25] FRANSISKA MALFAIT, SYMOENS SOFIE, GOEMANS NATHALIE, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:78.
- [26] S MORLINO, MICALE L, RITELLI M, et al. COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(3): 396-406.
- [27] J CAFFEY, AMES R, SILVERMAN W-A, et al. Contradiction of the congenital dysplasia-predislocation hypothesis of congenital dislocation of the hip through a study of the normal variation in acetabular angles at successive periods in infancy[J]. *Pediatrics*, 1956, 17(5):632-641.
- [28] ANDREA GUERIN, LUCIE DUPUIS, ROBERTO M L. Caffey Disease[EB/OL]. (2012-08-02)[2024-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99168/>.
- [29] ROBERT-C GENSURE, MÄKITIE OUTI, BARCLAY CATHERINE, et al. A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1250-1257.
- [30] HARIKIRAN NISTALA, MÄKITIE OUTI, JÜPPNER HARALD. Caffey disease: New perspectives on old questions[J]. *Bone*, 2014, 60246-60251.
- [31] DHOOGETIBBE, SYXDELFIEN, HERMANNIS-LÊTRINH, et al. Caffey disease is associated with distinct arginine to cysteine substitutions in the pro α 1(I) chain of type I procollagen[J]. *Genet Med*, 2021, 23(12):2378-2385.
- [32] SOURABH DUTTA, JAIN NAVEEN, BHATTACHARYA ANISH, et al. Infantile cortical hyperostosis[J]. *Indian Pediatr*, 2005, 42(1):64-66.
- [33] J CAFFEY. Infantile cortical hyperostosis; a review of the clinical and radiographic features[J]. *Proc R Soc Med*, 1957, 50(5):347-354.
- [34] JG THOMETZ, DIRAIMONDO CA. A case of recurrent Caffey's disease treated with naproxen[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1996, (323):304-309.
- [35] R-T COUPER, MCPHEE A, MORRIS L. Indomethacin treatment of infantile cortical periostosis in twins [J]. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(3):305-308.
- [36] E HEYMAN, LAVER J, BEER S. Prostaglandin synthetase inhibitor in Caffey disease[J]. *J Pediatr*, 1982, 101(2):314.
- [37] M M FORMOSA, M A CHRISTOU, O MÄKITIE. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024, 47(2):285-298.
- [38] R GUÉGUEN, JOUANNY P, GUILLEMIN F, et al. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families [J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(12):2017-2022.
- [39] MARIE-EVE ROBINSON, RAUCH FRANK. Mendelian bone fragility disorders[J]. *Bone*, 2019, 126:11-17.
- [40] SHIRIN MORADIFARD, MOSLEM HOSEINBEYKI, MOHAMMAD MEHDI, et al. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2020, 786:108339.
- [41] JOAN-C MARINI, FORLINO ANTONELLA, CABRAL WAYNE-A, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(3): 209-221.
- [42] OZGE OZDEMIR, AKSOY FIGEN, SEN CIHAT. Fetal autopsy for the diagnosis of skeletal dysplasia and comparison with prenatal ultrasound findings over a 16-year period[J]. *J Perinat Med*, 2022, 50(9):1239-1247.
- [43] BRAD TINKLE, CASTORI MARCO, BERGLUND BRITTA, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a. k. a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2017, 175(1):48-69.
- [44] H YU, LI C, WU H, et al. Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 234.

- [45] A FICARA, SYNGELAKI A, HAMMAMI A, et al. Value of routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation in diagnosis of fetal abnormalities [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(1):75-80.
- [46] PETER-H BYERS, KRAKOW DEBORAH, NUNES MARK-E, et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI)[J]. *Genet Med*, 2006, 8(6):383-388.
- [47] L GONCALVES, JEANTY P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study[J]. *J Ultrasound Med*, 1994, 13(12):977-985.
- [48] VINCENZO NIGRO, SAVARESE MARCO. Next-generation sequencing approaches for the diagnosis of skeletal muscle disorders[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(5):621-627.
- [49] M RAGHUNATH, STEINMANN B, DELOZIER-BLANCHET C, et al. Prenatal diagnosis of collagen disorders by direct biochemical analysis of chorionic villus biopsies[J]. *Pediatr Res*, 1994, 36(4):441-448.
- [50] D WEIL, BERNARD M, COMBATES N, et al. Identification of a mutation that causes exon skipping during collagen pre-mRNA splicing in an Ehlers-Danlos syndrome variant[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(18):8561-8564.
- [51] M JOVANOVIĆ, GUTERMAN-RAM G, MARINI J-C. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(1):61-90.
- [52] Y LU, ZHANG S, WANG Y, et al. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2019, 8(2):98-107.
- [53] F MALFAIT, SYMOENS S, GOEMANS N, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:78.
- [54] WP BARBA, DJFRERIKS. The familial occurrence of infantile cortical hyperostosis in utero[J]. *J Pediatr*, 1953, 42(2):141-150.
- [55] TERESA CHAPMAN, MENASHE SARAH-J, TARAGIN BENJAMIN-H. Radiographic overlap of recurrent Caffey disease and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with considerations of molecular origins [J]. *Pediatric radiology*, 2020, 50(5):618-627.
- [56] D-S KATZ, ELLER D-J, BERGMAN G, et al. Caffey's disease of the scapula: CT and MR findings [J]. *Am J Roentgenol*, 1997, 168(1):286-287.
- [57] I SAATCI, JJBROWN, WHMCALISTER. MR findings in a patient with Caffey's disease[J]. *Pediatr Radiol*, 1996, 26(1):68-70.
- [58] D-G SANDERS, WEIJERS R-E. MRI findings in Caffey's disease[J]. *Pediatr Radiol*, 1994, 24(5):325-327.
- [59] 乔杰, 张学. 单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(6):477-485.
- [60] T DUANGCHAN, TAWONSAWATRUK T, ANGSANUNTSUKH C, et al. Amelioration of osteogenesis in iPSC-derived mesenchymal stem cells from osteogenesis imperfecta patients by endoplasmic reticulum stress inhibitor [J]. *Life Sci*, 2021, 278:119628.
- [61] A INFANTE, GENER B, VAZQUEZ M, et al. Reiterative infusions of MSCs improve pediatric osteogenesis imperfecta eliciting a pro-osteogenic paracrine response: TERCELOI clinical trial[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(1):e265.
- [62] 中共中央国务院. 关于公布第二批罕见病目录的通知[R/OL]. (2023-09-18). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content_6905273.htm.

(收稿日期:2024-06-26)

编辑:姚红霞