

• 论著——研究报告 •

下颌骨颜面发育不全伴小头畸形 1 例及文献复习

李晓雨¹ 洪梦迪² 戴朴¹ 袁永一¹

[摘要] 目的:分析探讨罕见的下颌骨颜面发育不全伴小头畸形(MFDM)的临床诊断、耳科学治疗以及分子病因学特征。方法:对先证者进行详细的病史采集,系统查体及表型特征分析,以及听力学检查,胸部X线、颞骨CT和颅脑MRI等影像学检查。同时提取先证者及其父母血液DNA进行全外显子组测序,并检索PubMed、中国知网数据库,对截止2020年底报道的由EFTUD2基因突变导致的MFDM临床特征进行筛选、归纳和总结。结果:患儿表现为耳廓发育不良、小下颌、小头畸形,同时合并发育迟缓、双耳极重度感音神经性聋,中耳及内耳发育畸形,基因学检测发现EFTUD2基因的新生缺失变异c.623_624delAT。根据临床特征及基因学检测结果诊断为MFDM。行双侧人工耳蜗植入手术,术中及开机后部分电极反应良好。结论:这是国内首次报道的EFTUD2基因突变导致的MFDM,对该患儿进行人工耳蜗植入术的关键在于术中避免损伤畸形的面神经,术后言语康复效果与患儿智力发育等多因素相关。

[关键词] 下颌骨颜面发育不全伴小头畸形;EFTUD2基因;聋;耳蜗植入术

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.01.008

[中图分类号] R764 **[文献标志码]** A

Clinical case analysis and literature review of mandibulofacial dysostosis with microcephaly syndrome

LI Xiaoyu¹ HONG Mengdi² DAI Pu¹ YUAN Yongyi¹

(¹National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, College of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Department of Otomicrosurgery, Sixth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing, 100048, China; ²Auditory Implant Center, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Medical Center of the PLA General Hospital)

Corresponding author: YUAN Yongyi, E-mail: yyymzh@163.com

Abstract Objective: To explore the clinical diagnosis, otological treatment and molecular etiology in a rare syndromic hearing loss case characterized by mandibulofacial dysostosis with microcephaly (MFDM). **Methods:** The proband underwent detailed history collection, systematic physical examination and phenotypic analysis, as well as audiological examination, chest X-ray, temporal bone CT and brain MRI and other imaging examinations. The blood DNA of the proband and his parents was extracted and tested by the whole exom sequencing. The EFTUD2-related-MFDM literatures published by the end of 2020 were searched and sifted in PubMed and CNKI databases, the clinical characteristics of MFDM were summarized. **Results:** In this study, the patient presented with hypoplasia of auricle, micrognathia, microcephaly, developmental retardation, severe sensorineural hearing loss in both ears, and developmental malformation of middle and inner ear. Genetic analysis revealed a de novo deletion c.623_624delAT in EFTUD2 gene. According to the clinical features and genetic test results, the patient was diagnosed as MFDM. In order to solve the problem of hearing loss, the patient was further performed bilateral cochlear implantation, and part of the electrodes responded well during and after operation. **Conclusion:** This is the first domestic reported case of MFDM caused by EFTUD2 gene mutation. The key problem of cochlear implantation for this kind of patient is to avoid damaging the malformed facial nerve during the operation. The effect of speech rehabilitation after cochlear implant operation is related to many factors such as intelligence development of the patients.

Key words mandibulofacial dysostosis with microcephaly; EFTUD2 gene; deafness; cochlear implantation

下颌骨颜面发育不全伴小头畸形(mandibulo-

facial dysostosis with microcephaly, MFDM)是一种罕见的遗传性多发畸形综合征,表现为小头畸形、第一鳃弓和第二鳃弓异常(颞骨发育不全、小耳畸形、中耳畸形、耳道闭锁和/或后鼻孔闭锁)、听力下降以及各种全身畸形(食管闭锁、身材矮小、先天性心脏病、近端拇指、泌尿生殖系统异常等)。其病

¹国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心 解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部 解放军总医院第六医学中心耳显微外科(北京,100048)

²解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科听觉植入中心

通信作者:袁永一, E-mail: yyymzh@163.com

因与 EFTUD2 基因(MIM# 603892)缺陷导致其编码的剪接体 GTPase 异常有关,以常染色体显性遗传为主。至今为止,我国仅 1 例报道^[1]。本研究报道了一个以耳廓发育不良、小下颌、小头畸形,同时合并发育迟缓、双耳极重度感音神经性聋、中耳内耳发育畸形为特征的 MFDM 小家系,基因检测结果发现 EFTUD2 基因的新生缺失变异 c. 623_624delAT。针对患儿的听力损失,本研究首次在 MFDM 患儿中进行了人工耳蜗植入术,为该类患儿的听力康复提供了新的参考。

1 资料与方法

患儿,男,11 个月。主因“自幼双耳听力差 10 个月”于 2020 年 7 月就诊于我院耳鼻咽喉头颈外科并住院治疗。入院后进行了详细的病史采集、系统的查体及检查,包括胸部 X 线、心电图、心脏超声、听力学检查(声导抗、ABR、DPOAE、40 Hz AERP、ASSR)、颞骨 CT、颅脑核 MRI 等,完善术前检查后给予手术治疗

基因学检测:采集患儿及其家属外周静脉血,提取 DNA,利用 Illumina NovaSeq6000 测序平台完成全外显子高通量测序,利用安捷伦 V6 芯片捕获,测序模式为 150 PE,每个样品产生不低于 10~12 Gb 数据,数据质量平均 Q30>85%,数据平均覆盖 100×。针对发现的变异,利用 deafness variation database (DVD)、hereditary hearing loss (HHL)、online mendelian inheritance in man (OMIM)以及 Gene4HL 等数据库中收录的耳聋相关致病基因与变异,根据 American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG)遗传变异分类标准与指南,进行生物信息学分析与解读。

文献检索:通过输入“Mandibulofacial dysostosis”、“Mandibulofacial dysostosis with microcephaly”、“EFTUD2”等关键词在 PubMed 数据库中检索相关文献,通过输入“下颌骨颜面发育不全”、“小头畸形”、“EFTUD2”词汇在中国知网数据库中检索相关文献。搜索时间范围从首次明确分子病因的 2012 年 2 月起至 2020 年 10 月,对所检索到的文献信息进行排除和筛查,排除研究内容仅针对 EFTUD2 的细胞功能和在致病基因被鉴定前报道的个案。最后对剩余的文献进行归纳和总结。

2 结果

2.1 一般情况

患儿自幼双耳无听力,无言语发育,无耳痛、耳漏等,发育迟缓,但智力正常。既往史及个人史无特殊,无家族性遗传病史。查体:身高 78 cm,体重 8.5 kg,头围 42 cm,进食正常。患儿神志清楚,查体合作;面部发育异常,小下颌,小头畸形(图 1a、1b),脊柱及四肢发育无异常;双耳廓发育不良,低位,褶皱少,双耳道无狭窄,鼓膜正常(图 1c、1d)。

2.2 检查结果

①听力学检查:声导抗:右耳 B 型鼓室图,左耳 A 型鼓室图;ABR:双耳 100 dB nHL 均未引出反应;40 Hz AERP:左耳阈值 120 dB nHL,右耳 120 dB nHL 未引出反应;DPOAE:双耳各频率均未引出;ASSR 左侧 94-114-107-101 dB eHL,右侧未引出。②超声检查:心脏超声检查提示心脏结构及功能均未见异常。③颞骨 CT(图 2a、2c):双侧外耳道正常,双侧听小骨结构存在,砧骨长脚及镫骨纤细;左侧水平半规管呈单囊状,前庭窗未发育;双侧面神经走行异常;耳蜗形态正常,内听道相对狭窄,双侧前庭水管无扩大。④颅脑 MRI:脑室系统形态及大小未见明显异常,脑沟、裂、池未见明显异常。⑤内耳 MRI 水成像(图 2b、2d):双侧蜗神经纤细,双侧面神经纤细可能,考虑发育异常,双侧前庭及水平半规管发育异常,双侧内听道对称、狭窄。⑥胸部正位片:胸部未见其他异常。

2.3 基因学检测

本研究在先证者中检测到 EFTUD2 基因的杂合新生缺失变异 c. 623_624delAT,该变异导致 EFTUD2 基因编码的蛋白 p. His208ArgfsTer5(图 3、4),该变异在人群中的频率极低,ReVe、VEST3、REVEL、CADD 4 款软件均预测该变异为有害变异,可能影响蛋白产物的正常生理功能,根据 ACMG 指南变异评级为致病变异(参考数据库:HGMD Pro、PubMed、ClinVar)。进一步在家系成员中检测发现 c. 623_624delAT 是新生变异,其父母均不携带该变异。该基因表型与以下临床表型相匹配:全面发育迟缓(HP:0001263);低位耳、传导性听力障碍;渐进性小头畸形;小下颌畸形;耳廓异常。其相关疾病(参考数据库:OMIM、HPO、CHPO、Orphanet):下颌骨颜面发育不全,Guion-Almeida 型(OMIM:610536)。

2.4 手术治疗

患儿于入院后行双耳人工耳蜗植入。术中作耳后小切口,筛区入路逐层磨除骨质,未见鼓室入口,以乳突天盖为标志向前定位上鼓室,暴露畸形的砧骨短突,未见外半规管。面神经走行异常,水平段面神经 15°斜形向后进入乳突腔,无明显锥曲段。经面神经隐窝暴露圆窗,见圆窗膜面积较正常小。将人工耳蜗接收器置入颞骨骨槽并固定。后经圆窗入路将耳蜗电极全部插入,植入顺利,安置电极线后逐层缝合。测试显示电极阻抗好,部分电极术中神经反应遥测(nerve response telemetry, NRT)反应好。敷料覆盖。变换体位,右耳朝上,常规消毒铺巾。乳突气化差,面神经走行异常,解剖面神经及鼓索神经,同法植入右侧耳蜗,电极植入顺利,测试显示电极阻抗及部分电极 NRT 反应好。术后 1 个月人工耳蜗开机,NRT 显示耳蜗电极反应尚可。复查耳内镜显示:双侧耳道宽敞,鼓

膜完整,标志清晰。术后患儿在本地言语康复中心训练 1 个月后因疫情中断,在家训练不配合。术后 9 个月复查耳蜗的阻抗及调机参数见图 5。术后半年、

1 年电话随访提示言语可懂度分级 (speech intelligibility rating) 均为 1 级、听觉能力分级 (categories of auditory performance) 均为 5 级。

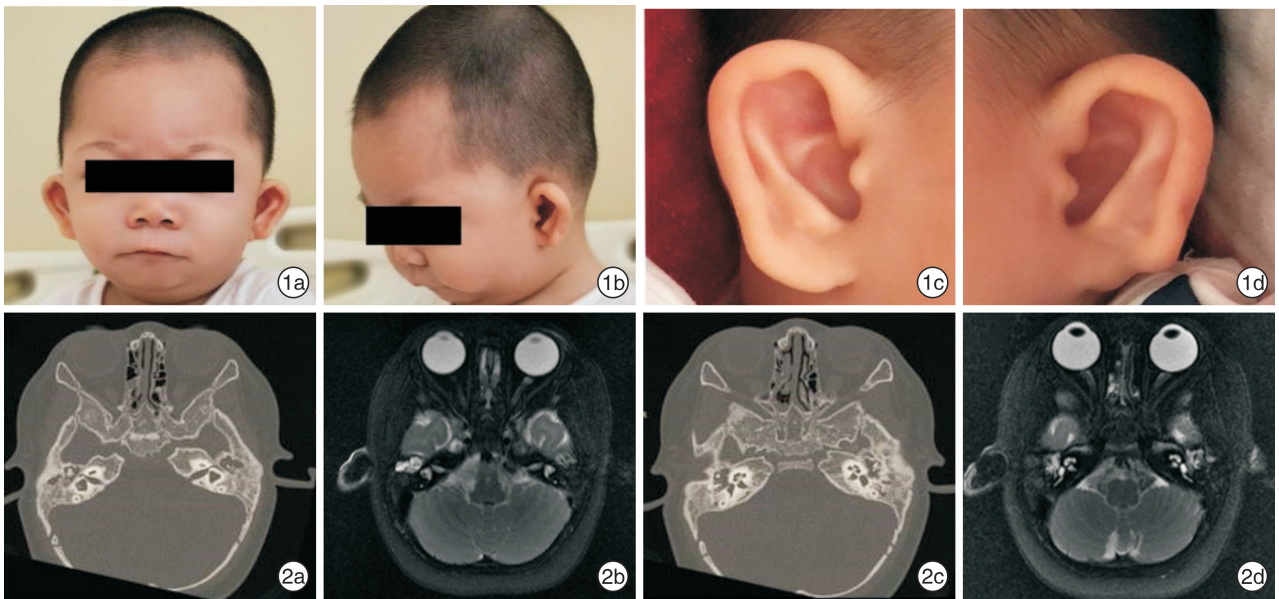


图 1 患儿头面部及双侧耳廓外观 1a、1b;患儿头面部正侧位可见头围小、小下颌、双侧耳廓发育不良;1c、1d;患儿双侧耳廓发育不良,可见低位耳、耳廓皱褶少; 图 2 患儿颞骨 CT 及内耳 MRI 检查 2a、2b;内听道层面 CT 及 MRI 可见双侧内听道相对狭窄;2c、2d;耳蜗层面 CT 及 MRI 可见双侧耳蜗发育基本正常。

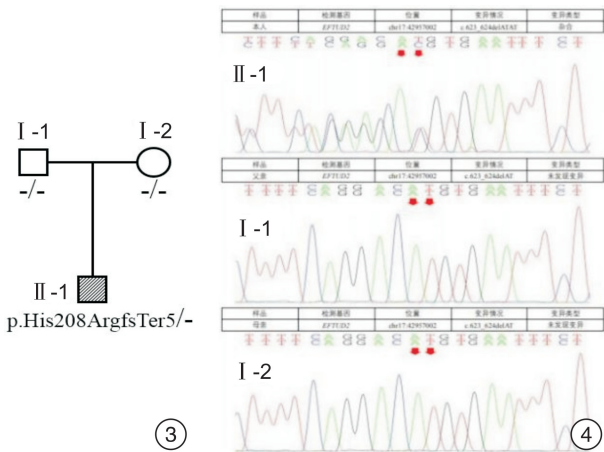


图 3 患儿小家系图; 图 4 EFTUD2 基因致病性变异分析

3 讨论

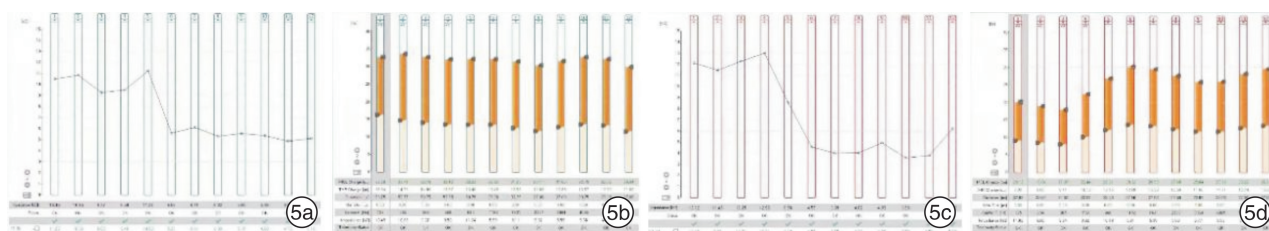
3.1 不同患者的临床表型及听力下降类型

本研究检索 PubMed 和中国知网筛选出 25 篇文献^[1-25],总结出由 EFTUD2 突变导致的 128 例 MFDM 患者,其临床主要表现包括:耳廓发育不良 103 例(80.47%)、下颌畸形 101 例(78.91%)、发育迟缓 101 例(78.91%)、小头畸形 94 例(73.44%)、颧骨发育不良 86 例(67.19%)、听力下降 84 例(65.62%)、外耳道闭锁或狭窄 53 例(41.41%)、腭裂 49 例(38.28%)、耳前皮赘 47 例(36.72%)、先天性心脏病 36 例(28.12%)、面部不

对称 32 例(25.00%)、生长障碍 29 例(22.66%)、后鼻孔闭锁 29 例(22.66%)、拇指异常(近端拇指、重复或发育不良)28 例(21.88%)、癫痫 27 例(21.09%)、食管闭锁 26 例(20.31%)、前庭系统畸形 18 例(14.06%)、听小骨畸形 15 例(11.72%)、睑裂 8 例(6.25%)、脊柱侧凸或后凸 7 例(5.47%)、气管食管瘘 6 例(4.69%)、隐睾 3 例(2.34%)。其中明确听力下降者 84 例,明确的传导性、混合性、感音神经性听力下降分别为 32、17、9 例,其中 2 例伴分泌性中耳炎^[10,23]、1 例婴儿期伴急性中耳炎^[21]。

3.2 MFDM 的认知与 EFTUD2 的基因突变

Guion-Almeida 等^[26-27]1999 年首次报道并于 2006 年正式提出 MFDM 的概念。Lines 等^[2]于 2012 年发现了 EFTUD2 基因突变,确认其编码的剪接体 GTPase 的单倍剂量不足为此病的发病机制,是第一个由主要剪接体缺陷引起的多重畸形综合征。诊断此病需要典型的临床表现的同时也要排除其他核糖核蛋白代谢和/或核糖体生成紊乱导致的其他颅面异常综合征,如 Nager 综合征^[5]、Cerebro-Costo-Mandibular 综合征^[28]、Richieri-Costa-Pereira 综合征^[29]、Treacher Collins 综合征^[30-31]和 Diamond-Blackfan 贫血^[32-33]。因该类综合征临床表现谱广泛且缺乏特异性,最终确诊需要结合临床表现及基因检测。目前与 MFDM 有关的基因为 EFTUD2 基因。



5a、5b:左耳耳蜗的阻抗和电刺激阈值及舒适阈;5c、5d:右耳耳蜗的阻抗和电刺激阈值及舒适阈。

图 5 术后 9 个月复查双侧人工耳蜗的阻抗及调机参数

EFTUD2 基因编码剪接体复合物的一种高度保守的 GTPase 成分,通过在剪接过程中以 GTP 依赖的方式使 U4 和 U6 snRNPs 解离来处理前体 mRNAs 以产生成熟的 mRNAs^[34]。现已报道 76 个不同的单核苷酸变异 (SNV) 和 7 个微缺失与 MFDM 有关^[12]。Huang 等^[12]总结 EDTUD2 的突变来源大多是 de novo (75%),其次是显性遗传 (19%) 和生殖系嵌合体 (9%)。EFTUD2 变异类型包括错义、移码、无义、内含子剪接位点变异和缺失^[8]。本例患儿为 EFTUD2 杂合新生缺失变异 c. 623_624delAT, 该变异为有害变异,影响蛋白产物的正常生理功能,与 MFDM 临床表型相匹配。

3.3 MFDM 的临床治疗与人工耳蜗治疗尝试

MFDM 的临床表现谱复杂多样,总的来说可以概括为颅面结构畸形、听力异常、生长发育迟缓等多个方面,其他尚有智力发育落后、先天性心脏病、癫痫等。但至今仍没有针对发育迟缓程度与中外耳及内畸形、尤其是听力下降程度的相关报道,笔者认为可能是因为没有对大多数患者进行长期跟踪随访研究。对于本病治疗,需要针对每个患者的病情,进行多学科序贯治疗。原则上应先治疗危及生命的病变,比如呼吸或进食问题、严重先天性心脏病;后可控制癫痫,行颜面部、脊柱或四肢、头颅畸形矫正来提高生活质量;同时做好认知发展、言语发展和心理社会技能的评估,及时作出干预。对于无严重智力障碍的儿童可早期积极改善听力,提供言语发育环境。本研究检索的 25 篇文献中报道采取助听器治疗 3 例,1 例效果不佳^[22],另 2 例效果无报道^[20-21]。1 例 4 月龄时伴有分泌性中耳炎,10 月龄双耳鼓膜置管后听力改善^[23]。至今尚无人工耳蜗植入治疗的报道。

本研究首次尝试对 MFDM 患儿行人工耳蜗植入手术,术中 NRT 显示耳蜗电极反应尚可,术后调机显示患儿听觉恢复效果理想,术后随访 1 年发现语言发育弱于同龄儿童水平,可能与发育迟缓及蜗神经发育不良有关。尽管文献报道发育迟缓在 MFDM 患者中普遍存在,但发育的结果却差异很大,其中独立行走的平均时间为 26 月龄 (13~60 个月),在言语个体中能首次发出有意义的单词的平均年龄为 27 月龄 (12 个月~5.5 岁)^[12]。本研

究患儿双耳先天性极重度感音神经性聋,双侧蜗神经纤细,但颅脑 MRI 提示无明显异常,此患儿正处于言语发育时段,尽管此类患儿大多存在发育迟缓,但仍应尽早给予听觉康复以为其提供言语发育的条件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu J, Yang Y, He Y, et al. EFTUD2 gene deficiency disrupts osteoblast maturation and inhibits chondrocyte differentiation via activation of the p53 signaling pathway[J]. *Hum Genomics*, 2019, 13(1): 63.
- [2] Lines MA, Huang L, Schwartzenruber J, et al. Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 369-377.
- [3] Gordon CT, Petit F, Oufadem M, et al. EFTUD2 haploinsufficiency leads to syndromic oesophageal atresia[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(12): 737-746.
- [4] Need AC, Shashi V, Hitomi Y, et al. Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(6): 353-361.
- [5] Bernier FP, Caluseriu O, Ng S, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(5): 925-933.
- [6] Luquetti DV, Hing AV, Rieder MJ, et al. "Mandibulofacial dysostosis with microcephaly" caused by EFTUD2 mutations: expanding the phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(1): 108-113.
- [7] Voigt C, Megarbane A, Neveling K, et al. Oto-facial syndrome and esophageal atresia, intellectual disability and zygomatic anomalies-expanding the phenotypes associated with EFTUD2 mutations[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 110.
- [8] Lehalle D, Gordon CT, Oufadem M, et al. Delineation of EFTUD2 haploinsufficiency-related phenotypes through a series of 36 patients[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(4): 478-485.
- [9] Gandomi SK, Parra M, Reeves D, et al. Array-CGH is an effective first-tier diagnostic test for EFTUD2-associated congenital mandibulofacial dysostosis with microcephaly[J]. *Clin Genet*, 2015, 87(1): 80-84.
- [10] Smigiel R, Bezniakow N, Jakubiak A, et al. Phenotype

- analysis of Polish patients with mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida associated with esophageal atresia and choanal atresia caused by EFTUD2 gene mutations[J]. *J Appl Genet*, 2015, 56(2):199-204.
- [11] Sarkar A, Emrick LT, Smith EM, et al. Novel de novo mutations in EFTUD2 detected by exome sequencing in mandibulofacial dysostosis with Microcephaly syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(4):914-918.
- [12] Huang L, Vanstone MR, Hartley T, et al. Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly: Mutation and Database Update[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(2):148-154.
- [13] Vincent M, Genevieve D, Ostertag A, et al. Treacher Collins syndrome: a clinical and molecular study based on a large series of patients[J]. *Genet Med*, 2016, 18(1):49-56.
- [14] Bick D, Fraser PC, Gutzeit MF, et al. Successful Application of Whole Genome Sequencing in a Medical Genetics Clinic[J]. *J Pediatr Genet*, 2017, 6(2):61-76.
- [15] Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, et al. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures[J]. *Brain Dev*, 2017, 39(2):177-181.
- [16] McDermott JH, Study DD, Clayton-Smith J. Sibling recurrence of total anomalous pulmonary venous drainage[J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(5):265-267.
- [17] Rengasamy Venugopalan S, Farrow EG, Lypka M. Whole-exome sequencing identified a variant in EFTUD2 gene in establishing a genetic diagnosis[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2017, 20 Suppl 1:50-56.
- [18] Williams LA, Quinonez SC, Uhlmann WR. The Genetics Journey: A Case Report of a Genetic Diagnosis Made 30 Years Later[J]. *J Genet Couns*, 2017, 26(5):894-901.
- [19] Paderova J, Drabova J, Holubova A, et al. Under the mask of Kabuki syndrome: Elucidation of genetic and phenotypic heterogeneity in patients with Kabuki-like phenotype[J]. *Eur J Med Genet*, 2018, 61(6):315-321.
- [20] Yu KPT, Luk HM, Gordon CT, et al. Mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type caused by novel EFTUD2 splice site variants in two Asian children[J]. *Clin Dysmorphol*, 2018, 27(2):31-35.
- [21] Lacour JC, McBride L, St Hilaire H, et al. Novel De Novo EFTUD2 Mutations in 2 Cases With MFDM, Initially Suspected to Have Alternative Craniofacial Diagnoses[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2019, 56(5):674-678.
- [22] Silva JB, Soares D, Leao M, et al. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: a syndrome to remember[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(8):e229831.
- [23] Kim SY, Lee DH, Han JH, et al. Novel Splice Site Pathogenic Variant of EFTUD2 Is Associated with Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly and Extracranial Symptoms in Korea[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2020, 10(5):296
- [24] Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, et al. A novel EFTUD2 mutation identified an adult male with mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type[J]. *Clin Dysmorphol*, 2020, 29(4):186-188.
- [25] Jacob A, Pasquier J, Carapito R, et al. A de novo synonymous variant in EFTUD2 disrupts normal splicing and causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly: case report[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1):182.
- [26] Guion-Almeida ML, Zechi-Ceide RM, Richieri-Costa A. Multiple congenital anomalies syndrome: growth and mental retardation, microcephaly, preauricular skin tags, cleft palate, camptodactyly, and distal limb anomalies. Report on two unrelated Brazilian patients[J]. *Am J Med Genet*, 1999, 87(1):72-77.
- [27] Guion-Almeida ML, Zechi-Ceide RM, Vendramini S, et al. A new syndrome with growth and mental retardation, mandibulofacial dysostosis, microcephaly, and cleft palate[J]. *Clin Dysmorphol*, 2006, 15(3):171-174.
- [28] Lynch DC, Revil T, Schwartzentruber J, et al. Disrupted auto-regulation of the spliceosomal gene SNRPB causes cerebro-costo-mandibular syndrome[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4483.
- [29] Favaro FP, Alvizi L, Zechi-Ceide RM, et al. A noncoding expansion in EIF4A3 causes Richieri-Costa-Pereira syndrome, a craniofacial disorder associated with limb defects[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(1):120-128.
- [30] Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. The Treacher Collins Syndrome Collaborative Group[J]. *Nat Genet*, 1996, 12(2):130-136.
- [31] Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(1):20-22.
- [32] Gripp KW, Curry C, Olney AH, et al. Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dysostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(9):2240-2249.
- [33] Ruggero D, Shimamura A. Marrow failure: a window into ribosome biology[J]. *Blood*, 2014, 124(18):2784-2792.
- [34] Hacker I, Sander B, Golas MM, et al. Localization of Prp8, Brr2, Snu14 and U4/U6 proteins in the yeast tri-snRNP by electron microscopy[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(11):1206-1212.