

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423327

· 论著 ·

PAX3 基因突变的 Waardenburg 综合征家系分析

张彩虹, 温馨, 王喜悦, 周逸云, 孙捷

(中山大学附属第八医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东深圳 518033)

摘要: **目的** 通过分析 1 例 Waardenburg 综合征 (WS) 耳聋家系的听力学及遗传学特征, 探究其致病基因。**方法** 对该 WS 耳聋家系进行问卷调查, 听力学检测及全身体检, 绘制该耳聋家系的遗传图谱, 分析其听力学及遗传学特点。应用 Sanger 测序技术及利用外显子捕获结合二代测序技术开发研制的 EVA、Waardenburg 基因诊断试剂盒筛查进行候选基因鉴定。**结果** 该家系共 3 代, 进行听力学检测者为 5 人, 3 例患者同时具有毛发色素脱失及虹膜蓝染、内眦增宽及鼻梁扁平, 其中听力下降者 1 例, 先天性聋者 1 例, 应用 Sanger 测序技术进行常见候选基因鉴定, EVA、Waardenburg 基因诊断试剂盒 (由中南大学湘雅医院利用外显子捕获结合二代测序技术开发研制) 筛查, 发现致病基因 PAX3 两个位点突变, PAX3 NM_181457: exon6:c.803G>T 和 exon6:c.801delT。本家系检测到 PAX3 基因第 6 号外显子上的 c.803G>T 突变、c.801delT, c.803G>T 可导致 PAX3 基因编码的第 268 位密码子由丝氨酸改变为异亮氨酸, c.801delT 突变, 可导致第 267 位密码子由苯丙氨酸改变为亮氨酸, 并使后续碱基序列错乱, 导致蛋白在第 283 位密码子处提前终止, 可能严重影响基因编码蛋白的结构和功能, 进而导致疾病。**结论** 由于该家系其母亲和患儿中都检测出 PAX3 基因突变, 故该家系是因 PAX3 NM_181457: exon6:c.803G>T 和 exon6:c.801delT 突变而导致的常染色体显性遗传的 WS 家系。本研究丰富了 PAX3 基因的突变谱, 为临床分子诊断及遗传咨询提供了参考。

关键词: 耳聋; Waardenburg 综合征; PAX3; 基因突变

中图分类号: R764.43

PAX3 gene mutation in a family with Waardenburg syndrome

ZHANG Caihong, WEN Xin, WANG Xiyue, ZHOU Yiyun, SUN Jie

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, China)

Abstract: **Objective** To explore the pathogenic genes by analyzing the audiological and genetic characteristics of a family of Waardenburg syndrome (WS). **Methods** Questionnaire survey, audiological tests and whole body examinations were conducted for this family with WS, and the genetic map of this family was drawn to analyze its audiological and genetic characteristics. The candidate genes were identified using the EVA and Waardenburg gene diagnostic kits developed by Sanger sequencing technology and exon capture combined with next-generation sequencing technology. **Results** There were 3 generations in this family, and audiological tests were performed on 5 persons. Three patients had hair depigmentation, blue iris staining, widening inner canthus, and flat nose bridge, including 1 case of hearing loss and 1 case of congenital deafness. Common candidate gene identification by Sanger sequencing technology and screening by EVA, Waardenburg gene diagnostic kit (developed by Xiangya Hospital of Central South University using exon capture combined with next-generation sequencing technology) revealed mutations at two sites of the pathogenic gene PAX3, PAX3 NM_181457: exon6:c.803G>T and exon6:c.801delT. Of the two mutations on exon 6 of the PAX3 gene, c.803G>T mutation could cause the 268th codon encoded by the PAX3 gene to change from serine to isoleucine, and c.801delT mutation could cause the 267th codon to change from phenylalanine to leucine. They might cause subsequent base sequences to be disordered, leading to early termination of the protein at the 283rd codon, which may seriously affect the structure and function of the

基金项目: 深圳福田区卫生公益性项目 (FTWS2019006)。

第一作者简介: 张彩虹, 女, 在读硕士研究生。

通信作者: 孙捷, Email: sunj63@mail.sysu.edu.cn

gene encoded protein, leading to disease. **Conclusion** Since mutations in the *PAX3* gene were detected in both the mother and the child, the family is an autosomal dominant WS family due to *PAX3* NM_181457: exon6:c.803G>T and exon6:c.801delT mutations. This study enriches the mutation profile of *PAX3* gene and provided a reference for clinical molecular diagnosis and genetic counseling.

Keywords: Deaf; Waardenburg syndrome; *PAX3*; Gene mutation

Waardenburg 综合征 (Waardenburg syndrome, WS), 属于听力-色素综合征 (auditory-pigmentary syndrome) 中的一类, 第1次于1951年由荷兰眼科学家瓦登伯格提出, 常通过常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传, 患病率无性别差异, 但由于疾病的罕见性及基因的不完全外显率, 过往估计 WS 在人群中的发病率约 $1/42\ 000$ ^[1], 最近的研究估计患病率接近 $1/20\ 000$ ^[2], 占耳聋患者的 2%~5%, 是全世界最常见的先天性感音神经性聋的病因之一。主要的临床表现包括: ①内眦侧向移位; ②皮肤、毛发 (白色额发和睫毛) 和眼睛 (虹膜异色) 的色素异常; ③不同程度的感音神经性聋。根据临床表现将 WS 分为 4 型, WS1 是最经典的, 以听力下降、色素减退、内眦外移及宽鼻梁为临床特点; WS2 临床表现与 WS1 相似, 而没有内眦外移的表现; WS3 除了与 WS1 相似的临床特点, 还伴有骨骼肌发育不良的表现, 最常见的则是上肢畸形; WS4 又称 Waardenburg-Shah Syndrome, 常在 WS2 的基础上伴有严重便秘或先天性巨结肠的特点。WS 是由突变的 *PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*EDNRB*、*EDN3* 及 *SOX10* 基因导致的常见显性遗传疾病, 偶尔由具有严重表型的 *SOX10* 的纯合子引起, 而目前的研究表明 *PAX3* 与 WS1、

WS3 相关^[3]。新生儿若听力损失不能在语言发育关键期(6个月)内得到确诊及干预, 则可能影响语言及智力发育, 严重可致聋哑残疾^[4]。

WS 的发病率较低, 临床病例报道相对较少见, 本文对 1 例 WS 家系进行听力学检测及全身体查, 绘制该耳聋家系的遗传图谱(图 1), 分析其听力学及遗传学特点。应用 Sanger 测序技术进行常见候选基因筛查, 利用外显子捕获结合二代测序技术开发研制的 EVA、Waardenburg 基因诊断试剂盒进行候选基因鉴定, 应用 Sanger 测序方法验证并获得该家系的致病基因, 并探讨其可能的分子遗传学机制。

1 资料与方法

1.1 家系资料

本研究的家系信息调查取样工作在事先取得了中山大学附属第八医院伦理委员会的伦理认证及批复后, 由中山大学附属第八医院耳鼻咽喉头颈外科学耳科组成员完成。该家系位于新疆维吾尔自治区, 命名为 XJ-HL01。2019 年 11 月, 中山大学附属第八医院耳鼻咽喉头颈外科学耳科组成员对此家系成员的疾病情况进行了调查。

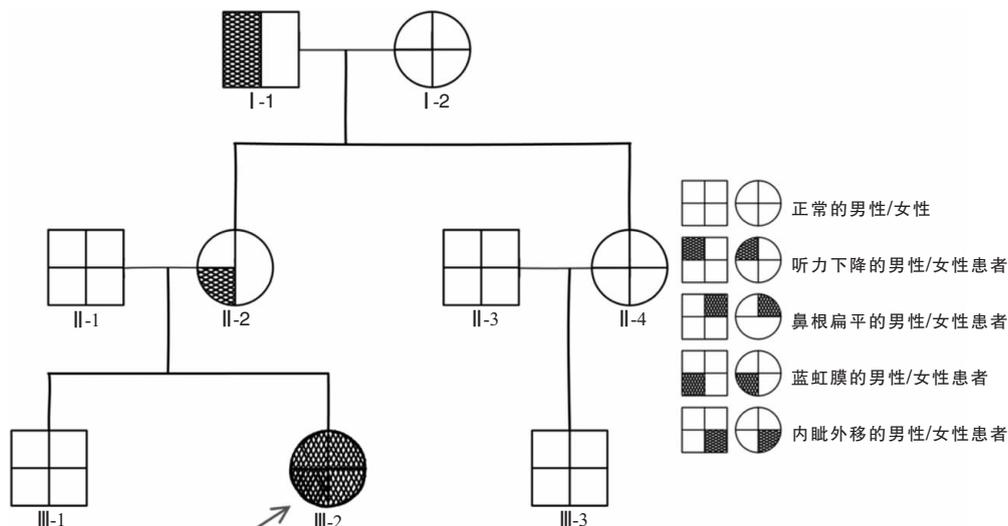


图 1 XJ-HL01 家系图 注: 箭头所指为先证者

1.1.1 血样采集 采取每一位参与调查者外周血 3~8 mL,冰盒保存,于第2日统一送实验室进行外周血 DNA 提取,并-20°保存。

1.1.2 病史采集及专科检查 对该家系人员进行病史采集,如耳聋年龄、侧边、程度、进展情况、有无耳毒性药物使用史等,并进行体格检查,如音叉试验、计算瞳距、W 值^[5]。

1.1.3 听力学资料 应用 Madsen 502 便携式听力计(丹麦)及 EAR-3A 插入式耳机(美国)对家系成员进行纯音测听检查(检测环境尽量做到密闭、安静),初步了解该家系听力情况及病变性质。

先证者进行听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)、声导抗、畸变耳声反射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)、听觉稳态反应(auditory steady-state response, ASSR)检测。

1.1.4 影像学资料 先证者颞骨 CT、内耳 MRI 检查排除其他病变如颅内占位性病变、大前庭导水管等可能。心脏、腹部 B 超明确分型。

1.2 听力判断标准

根据听力损失性质分为感音神经性聋、传导性聋及混合性聋,依据发病时间出生前后分为先天性聋和后天性聋,又以语言功能发育程度划分为语前聋和语后聋。根据 2015 年中华医学会发布的《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》^[6],根据听力累及的频率和程度,将耳聋表型分为:高频下降型、低频下降型、平坦下降型和全聋型(表 1)。听力学诊断标准依照 WHO1980 年听力损失分级标准:以 500、1 000、2 000 Hz 的平均听阈为准,听力损失 26~40 dB 为轻度聋,41~55 dB 为中度聋,56~70 dB 为中重度聋,71~90 dB 为重度聋,>90 dB 为极重度聋。

1.3 基因检测

应用 Sanger 测序技术进行常见候选基因鉴定,包括:*GJB2* c. 235delC、c. 299-300delAT、c. 176del16bp、c. 35delG、*SLC26A4* 基因的 *IVS7-2A > G*、*2168A > G*、

线粒体 *12SrRNA* 基因 *1555A > G*、*1494C > T*、*GJB3*、*COCH* 基因。

应用 EVA、Waardenburg 基因诊断试剂盒(由中南大学湘雅医院利用外显子捕获结合二代测序技术开发研制)筛查。

FastTargetTM 富集二代测序 + Sanger 测序验证。

2 结果

2.1 WS1 患儿家系的临床资料

先证者 1 岁(Ⅲ-2),因对声反应差 1 年就诊。出生后初筛及复查听力均未通过,提示极重度感音神经性聋(图 2),体查见患儿双眼虹膜蓝染,毛发正常,鼻根扁平,双眼内眦外移,眼距增宽,W 指数为 1.97(图 3)。影像学排除颅脑占位性病变可能,腹部超声未见明显异常。患儿母亲(Ⅱ-2)否认听力下降,体查见右眼虹膜蓝染,毛发正常,纯音听阈测试提示听力正常。患儿外公(Ⅰ-1)于 40 岁左右时出现听力下降,双眼虹膜蓝染,眼距增宽,纯音听阈测试提示轻度感音神经性听力下降,以高频下降为主(图 4、5)。其余家系成员均无虹膜蓝染、眼距增宽及听力下降等表现(表 2)。家系成员均否认耳毒性药物使用史、噪声暴露史,未发现四肢活动异常或肠道疾病如严重便秘等。

2.2 基因检测结果

应用 Sanger 测序技术对先证者进行常见耳聋候选基因鉴定,包括:*GJB2* c. 235delC、c. 299-300delAT、c. 176del16bp、c. 35delG、*SLC26A4* 基因的 *IVS7-2A > G*、*2168A > G*、线粒体 *12SrRNA* 基因 *1555A > G*、*1494C > T*、*GJB3*、*COCH* 基因,未发现突变位点。送 FastTargetTM 富集二代测序 + Sanger 测序验证,发现致病基因 *PAX3* 的两个位点突变,*PAX3* 第 6 号外显子上 c. 801delT 及 c. 803G > T 突变,并在其母亲及外公的样本 Sanger 测序中得到验证(图 6)。

表 1 《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》分型

分型	标准
低频下降型	1 000 Hz(含)以下频率听力下降,至少 250、500 Hz 处听力损失 ≥20 dB
高频下降型	2 000 Hz(含)以上频率听力下降,至少 4 000、8 000 Hz 处听力损失 ≥20 dB
平坦下降型	所有频率听力均下降,250~8 000 Hz 平均听阈 ≤80 dB HL
全聋型	所有频率听力均下降,250~8 000 Hz 平均听阈 ≥81 dB HL

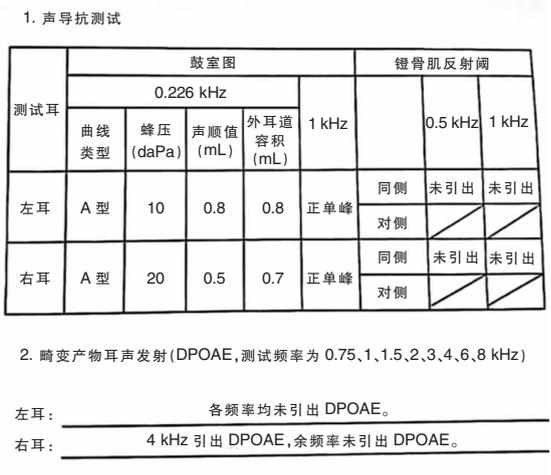
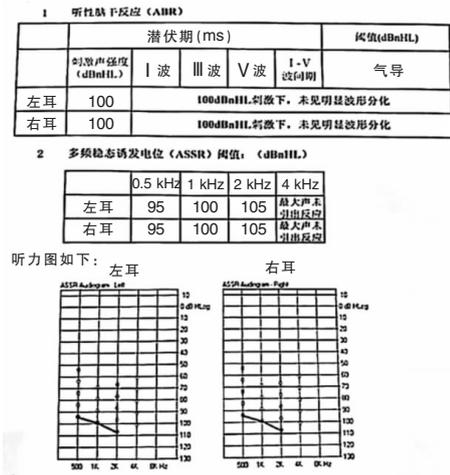


图2 先证者(III-2)听力图,提示双侧极重度感音神经性聋

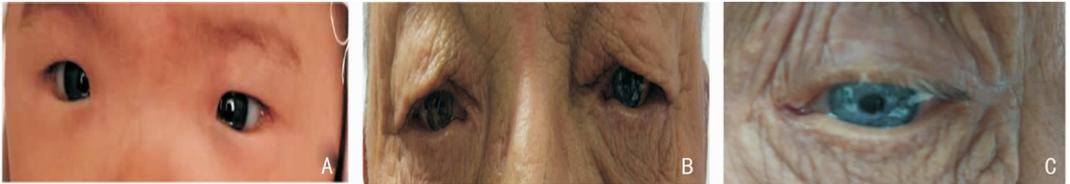


图3 眼睛外观图 A:先证者双眼蓝虹膜、内眦外移、鼻根扁平; B、C:患儿外公(I-1)双眼虹膜蓝染、眼距增宽

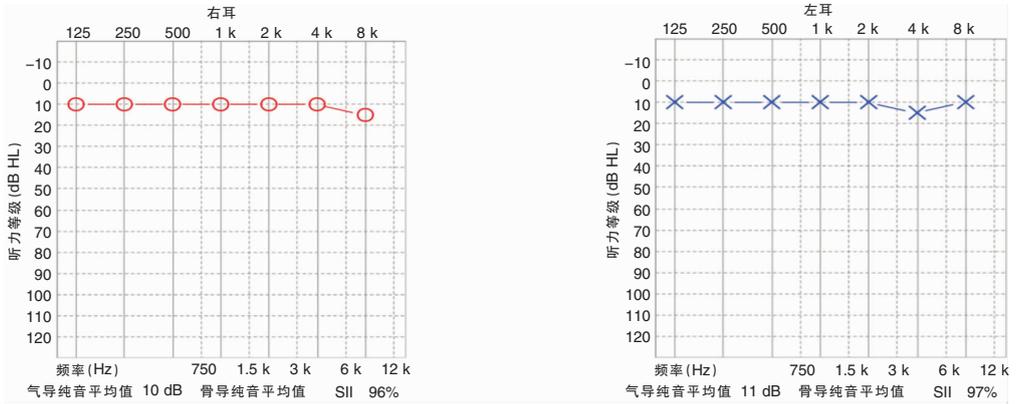


图4 患儿母亲(II-2)听力图,提示双侧正常听力

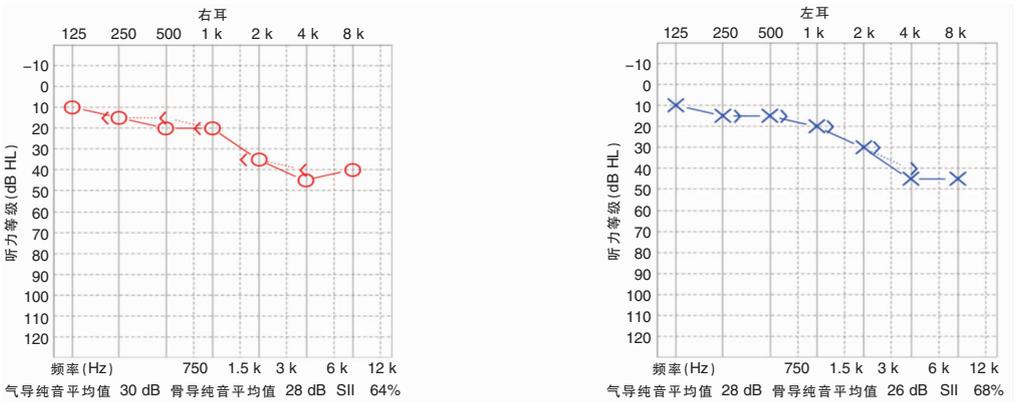


图5 患儿外公(I-1)听力图,提示轻度高频听力下降

表2 WS1 患儿家系的临床表型情况

患者	性别	虹膜异色	平均听阈(dB)		听力图类型	听力下降程度	内眦外移	鼻根扁平
			左	右				
I-1	男	双侧	26	28	高频下降型	轻度	-	-
I-2	女	-	-	-	-	-	-	-
II-1	男	-	-	-	-	-	-	-
II-2	女	双侧	-	-	-	-	-	-
II-3	男	-	-	-	-	-	-	-
II-4	女	-	-	-	-	-	-	-
III-1	男	-	-	-	-	-	-	-
III-2	女	双侧	>95	>95	全聋型	极重度	+	+
III-3	男	-	-	-	-	-	-	-

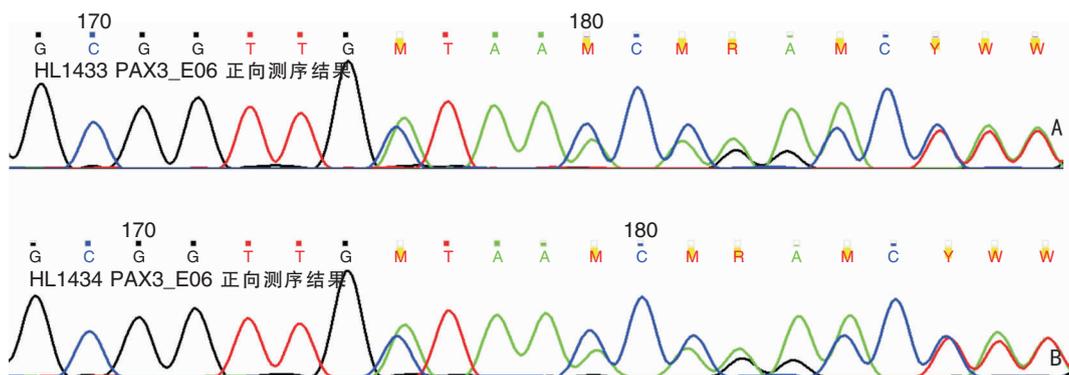


图6 先证者(A)及其母亲(B)的测序结果

3 讨论

WS 的诊断标准以临床表型为主。对于 WS1 的诊断需要符合 2 项主要诊断标准或 1 项主要诊断标准加两项次要诊断标准。5 项主要诊断依据包括：①感音神经性聋；②虹膜色素异常；③毛发色素减退；④内眦外移，W 指数 > 1.95；⑤一级家属患病。5 项次要诊断依据分别是：①先天性白斑病，皮肤色素减退；②一字眉；③宽、高鼻根；④鼻翼发育不全；⑤早发白发^[7]。在这一家系中，先证者及其母亲、外公虽然表型不完全相同，但均符合诊断标准，故诊断为 WS1。

既往报道表明，35% ~ 75% 的 WS1 患者及 55% ~ 91% 的 WS2 患者伴有感音神经性聋^[8]，虽可累及单侧，但以双侧同时累及较为多见，且听力下降程度也不尽相同，以双侧极重度感音神经性聋最为常见，进行性听力下降极为罕见^[9]。且研究发现，与 WS 不同的临床类型相比，不同的致病基因似乎能够更好地预测听力表型，如 SOX10、MITF、SNAI2 的突变与听力损害的相关性高于其他突变，而 PAX3 在 WS1 的听力损失程度从轻度到重度不等，

而在 WS3 中的 PAX3 突变均致重度或极重度聋^[10]。

对于 WS 的发病机制，最为广泛认可的是神经嵴发育不全理论。该理论认为，神经嵴细胞是起源于神经管最背端的多功能细胞，黑素细胞、额骨、四肢肌肉、壁内神经节均起源于胚胎神经嵴细胞^[11]，由于神经嵴细胞至黑素母细胞（黑素细胞的前体）、黑素细胞的发育异常而出现 WS 的一系列临床表现。

目前的研究表明，有 6 种基因与 WS 关系较大，不同的基因突变可能导致不同的 WS 亚型：PAX3 与 WS1、WS3 相关^[12]，MITF、SNAI2 与 WS2 相关，EDNRB、EDN3 与 WS4 相关，SOX10 与 WS2、WS4 相关。在 80% 的 WS1 中可以检测到杂合的 PAX3 突变^[13]，其中，大部分为杂合突变^[14]，纯合突变所致较少报道，并且在动物实验中，纯合突变的小鼠是胚胎致死的^[15]，并显示出肢体异常、脑发育畸形、心脏缺陷及尾部形态异常^[16]。然而，现也有部分报道指出，在 2 例患有 WS1 的兄弟家系中，其父母并不具有 PAX3 的突变，提示了在罕见病例中发生嵌合体的可能性^[17]。

PAX3 作为转录因子 PAX 家族一员，在维持干细胞多功能性、细胞的增殖、迁移、凋亡及抑制终末

分化等胚胎发育过程中发挥重要作用^[18]。人类 PAX3 基因位于 2 号染色体长臂 q36.1 区^[19], 包含 10 个外显子, 编码 PAX3 蛋白。PAX3 蛋白由 479 个氨基酸构成, 具有 4 个结构域, 包括配对结构域 (paired box, PD)、八肽、同源结构域 (homeodomain, HD) 及脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸富集区。其中, 配对结构域由第 2、3、4 号外显子编码, 而同源结构域由第 6 号外显子编码, PD 与 HD 是 PAX3 蛋白的 2 个 DNA 结合域, 具有高度保守性, PAX3 通过 PD 与 HD 识别并结合 DNA 序列后激活下游靶基因的转录。PAX3 蛋白属于转录因子同源结构域家族, 起着调控细胞增殖、迁移和凋亡的作用, 参与了骨骼肌、神经嵴来源的心脏组织、黑素细胞和肠神经节的发育^[20], 现有的数据表明 PAX3 还可能参与多种肿瘤的发生, 如黑色素瘤、尤文氏肉瘤等中均可以发现 PAX3 表达的上调^[21]。黑素细胞是 WS1 中病变的主要细胞。黑素细胞来源于神经嵴细胞, 主要存在于皮肤、眼睛及耳蜗中^[22]。位于上皮及虹膜的黑素细胞可以产生黑色素来形成人体虹膜及皮肤的色素差异, 而位于耳蜗中的黑素细胞来源的血管纹细胞则有助于维持正常听力的形成。动物实验表明, PAX3 突变的血管纹细胞可致内耳发育畸形^[23]。黑素细胞的生理活性受一系列基因的介导调节, 如 MITF、PAX3、SOX10、EDNRB 等。MITF 蛋白对于黑素细胞的存活和功能至关重要, 而 MITF 的转录又受多种转录因子的调控, PAX3 基因编码的 PAX3 蛋白就是一种能够与 DNA 结合的转录因子, 其通过单独或与 SOX10 结合后协同上调 MITF 的表达来调节黑素细胞的功能^[24]。

截止到 2023 年 9 月, 已经在人类基因突变数据库 (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/index.php>) 上报道了 210 种 PAX3 突变, 其中以点突变为主。本家系检测到 PAX3 基因第 6 号外显子上的 c. 803G > T 突变, 可导致 PAX3 基因编码的第 268 位密码子由丝氨酸改变为异亮氨酸。在 HGMD 数据库、Clinvar 数据库均未报道过该位点致病性分析的结果, 该突变位于 HD 结构域, 为低频突变, 且通过功能软件预测该位点保守性较高, 因此该突变可能会影响基因编码蛋白的结构和功能, 进而导致疾病。此外, 该样本还检测到第 6 号外显子上的 c. 801delT 突变, 可导致第 267 位密码子由苯丙氨酸改变为亮氨酸, 并使后续碱基序列错乱, 通过 Emboss transeq (https://www.ebi.ac.uk/tools/st/emboss_transeq) 预测, 该突变可导致蛋白在第 283 位密码子处提前终止, 可能

严重影响基因编码蛋白的结构和功能, 进而导致疾病。经 Swiss Model (<https://swissmodel.expasy.org>) 进行突变蛋白质模型的构建, 提示蛋白质的长度缩短, 空间构象改变。经突变数据库和文献检索, 该突变在国际上尚未见报道。由于该家系中先证者、其母亲及外公样本中都检测出相同 PAX3 基因突变, 故该家系是因 PAX3 第 6 号外显子上的 c. 801delT 突变和 c. 803G > T 突变而导致的常染色体显性遗传的 WS 家系。此外, 三者出现突变位点一致临床表型却不尽相同, 我们猜测 PAX3 可能存在外显不全或表达过程中基因修饰的不同所致表型差异, 还需进一步研究验证。

4 结论

WS 由于其低发病率及不完全外显率而较少报道, 国内外多根据某一家系或某一新发突变位点而进行报道分析, 并且根据报道家族内和家族间的差异性较大。每一新发突变位点均有助于逐步完善我国 WS 基因突变疾病谱, 为遗传咨询、筛查以及及时临床干预如佩戴助听器、行人工耳蜗植入术等提供重要临床依据。虽证实该家系是因 PAX3 第 6 号外显子上的 c. 801delT 突变和 c. 803G > T 突变而导致的常染色体显性遗传的 WS 家系, 但本家系的各成员表型不尽相同, 后期需进一步完善功能试验, 验证其致病性。

参考文献:

- [1] Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome [J]. Hum Mutat, 2010, 31(4):391-406.
- [2] Gettelfinger JD, Dahl JP. Syndromic hearing loss: A brief review of common presentations and genetics [J]. J Pediatr Genet, 2018, 7(1):1-8.
- [3] Guo M, Li Q, Jiang C, et al. A novel PAX3 mutation in a Chinese Han family with Waardenburg syndrome type 1 [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2021, 147:110758.
- [4] 高湘杰, 彭晓娟, 邓忠, 等. 新生儿听力损失高危因素与听力筛查研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6):692-698.
- [5] Mehta M, Kavadu P, Chougule S. Waardenburg syndrome [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 56(4):300-302.
- [6] 余力生, 杨仕明. 突发性聋诊断和治疗指南 (2015) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6):443-447.
- [7] Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, et al. Waardenburg syndrome (WS) type 1 is caused by defects at multiple loci, one of which is

- near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium [J]. *Am J Hum Genet*, 1992, 50(5): 902-913.
- [8] Madden C, Halsted MJ, Hopkin RJ, et al. Temporal bone abnormalities associated with hearing loss in Waardenburg syndrome [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(11): 2035-2041.
- [9] Huang S, Song J, He C, et al. Genetic insights, disease mechanisms, and biological therapeutics for Waardenburg syndrome [J]. *Gene Ther*, 2022, 29(9): 479-497.
- [10] Song J, Feng Y, Acke FR, et al. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review [J]. *Clin Genet*, 2016, 89(4): 416-425.
- [11] Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 843-850.
- [12] Boudjadi S, Chatterjee B, Sun W, et al. The expression and function of PAX3 in development and disease [J]. *Gene*, 2018, 666: 145-157.
- [13] Milunsky JM, Maher TA, Ito M, et al. The value of MLPA in Waardenburg syndrome [J]. *Genet Test*, 2007, 11(2): 179-182.
- [14] Somashekar PH, Girisha KM, Nampoothiri S, et al. Locus and allelic heterogeneity and phenotypic variability in Waardenburg syndrome [J]. *Clin Genet*, 2019, 95(3): 398-402.
- [15] Hou L, Pavan WJ. Transcriptional and signaling regulation in neural crest stem cell-derived melanocyte development: do all roads lead to Mitf? [J]. *Cell Res*, 2008, 18(12): 1163-1176.
- [16] Baxter LL, Hou L, Loftus SK, et al. Spotlight on spotted mice: a review of white spotting mouse mutants and associated human pigmentation disorders [J]. *Pigment Cell Res*, 2004, 17(3): 215-224.
- [17] Chen K, Zhan Y, Wu X, et al. Germinal mosaicism of PAX3 mutation caused Waardenburg syndrome type I [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 104: 200-204.
- [18] Mousty E, Issa S, Grosjean F, et al. A homozygous PAX3 mutation leading to severe presentation of Waardenburg syndrome with a prenatal diagnosis [J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(13): 1379-1381.
- [19] Lee TL, Lin PH, Chen PL, et al. Hereditary hearing impairment with cutaneous abnormalities [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 12(1): 43.
- [20] 赵娜, 王晶, 肖涵, 等. 中国人群 Waardenburg 综合征的临床及基因变异特点分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(10): 1186-1190.
- [21] Zhang K, Yu C, Tian R, et al. Downregulation of the paired box gene 3 inhibits the progression of skin cutaneous melanoma by inhibiting c-MET tyrosine kinase; PAX3 downregulation inhibits melanoma progression [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9137-9145.
- [22] Saleem MD. Biology of human melanocyte development, Piebaldism, and Waardenburg syndrome [J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(1): 72-84.
- [23] Wen J, He C, Feng Y, et al. Establishment of an iPSC line (CSUXHi004-A) from a patient with Waardenburg syndrome type I caused by a PAX3 splice mutation [J]. *Stem Cell Res*, 2021, 53: 102300.
- [24] Levy C, Khaled M, Fisher DE. MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(9): 406-414.

(收稿日期: 2023-10-08)

本文引用格式:张彩虹, 温馨, 王喜悦, 等. PAX3 基因突变的 Waardenburg 综合征家系分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(4): 56-62. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423327

Cite this article as: ZHANG Caihong, WEN Xin, WANG Xiyue, et al. PAX3 gene mutation in a family with Waardenburg syndrome [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(4): 56-62. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423327