内分泌调控与代谢疾病——遗传性内分泌代谢性疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004013

*ANOS1*基因新突变类型致卡尔曼综合征罕见病例的分子诊断与表型分析及文献综述

刘梦婷，赵宇航，刘方超，袁　鹰，王颜刚，王文婧，高珮涵，孙晓方
（青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科，青岛　266000）

【摘　要】目的：分析*ANOS1*基因突变相关的卡尔曼综合征（Kallmann syndrome，KS）的基因型与临床表型，为KS的临床诊治提供分子诊断依据与个体化治疗策略。**方法：**收集1例男性KS患者的临床资料，并采集外周血DNA，对其家系进行基因突变检测，进而对既往发表的*ANOS1*基因突变致KS的相关文献进行综述。**结果：**先证者以发育迟缓起病，辅助检查提示睾酮（testosterone，T）、促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）低，全外显子测序显示其携带新发现的ANOS1基因移码突变（p.Ser596Alafs*24），导致ANOS1蛋白质结构的明显改变；其母亲同样存在该突变，但无性腺功能低下的临床表现。通过文献复习，发现*ANOS1*基因突变在性腺功能方面可导致KS和特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism，IHH）；此外，患者还表现出一系列其他非生殖特征，这可能与突变位点的不同有关。**结论：**KS是一种罕见病，遗传学分析是诊断该病的核心，*ANOS1*基因突变可导致KS；在治疗方面，促性腺激素释放激素脉冲泵治疗有助于促进KS患者的第二性征发育、精子生成，改善患者的整体生活质量。

【关键词】卡尔曼综合征；基因突变；治疗；基因型-表型
【中图分类号】R597　　**【文献标志码】**A

Molecular diagnosis and phenotypic analysis of Kallmann syndrome caused by a novel mutation in the ANOS1 gene：a case report and literature review

Liu Mengting，Zhao Yuhang，Liu Fangchao，Yuan Ying，Wang Yangang，Wang Wenjing，Gao Peihan，Sun Xiaofang
（*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases，The Affiliated Hospital of Qingdao University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the genotype and clinical phenotype of Kallmann syndrome（KS）associated with ANOS1 gene mutations，and to provide molecular diagnosis and individualized treatment for the clinical diagnosis and treatment of KS. ***Methods*：**Clinical data were collected from a male KS patient，and peripheral blood DNA was collected. Gene mutation detection was performed for his family. A literature review was performed for the articles on KS caused by ANOS1 gene mutations. ***Results*：**The proband had developmental delay as the initial presentation. Auxiliary examinations showed low levels of testosterone，luteinizing hormone，and follicle-stimulating hormone. Whole-exome sequencing showed that the proband carried a novel frameshift mutation of p.Ser596Alafs*24 in the ANOS1 gene，which induced a significant alteration in the structure of ANOS1 protein，and the mother of the proband also carried this mutation，but without the clinical manifestation of hypogonadism. The literature review showed that as for gonadal function，ANOS1 gene mutations could cause KS and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism，and in addition，there might be a series of other non-reproductive features，which may be associated with different mutation sites. ***Conclusion*：**KS is a rare genetic disorder，and genetic analysis plays a central role in the diagnosis of this condition. ANOS1 gene mutations may cause KS. In terms of treatment，pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy can effectively promote the development of secondary sexual characteristics and spermatogenesis in patients with KS，thereby improving the overall quality of life of patients.

【Key words】 Kallmann Syndrome；gene mutation；treatment；genotype-phenotype correlation

作者介绍：刘梦婷，Email：17860693167@163.com，研究方向：内分泌与代谢病。
通信作者：孙晓方，Email：sunxiaofang@qdu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81800769）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251223.1145.002（2025-12-24）

卡尔曼综合征（Kallmann syndrome，KS）是一种罕见的遗传性疾病，主要表现为特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism，IHH）伴嗅觉减退或缺失[1]。KS可呈散发性或家族性，存在3种遗传方式：X连锁隐性、常染色体隐性和常染色体显性[2]。已知致病基因超过20个[3]，包括*ANOS1*、*CHD7*、*FGF8*、*FGFR1*、*PROK2*或*PROKR2*等[4-5]，最常见的致病基因是*ANOS1*，具有X连锁隐性遗传特点[1]。在散发性KS患者中不断发现新的*ANOS1*基因突变，强调了在无家族史患者中进行基因筛查的必要性[6]。因此，报告未在数据库或文献中收录的病例，对于完善其致病突变谱、了解基因功能域以及指导遗传咨询具有重要意义。

本研究通过分析1例新发现的*ANOS1*基因移码突变所致KS患者的临床资料，阐述了该患者经GnRH泵治疗后实现精子生成的临床结局，并对国内外*ANOS1*基因突变所致KS的相关文献进行综述，总结该病的临床表型、基因型特征及治疗策略，以提高临床医师对这类罕见病的认识，促进精准诊断和规范治疗。

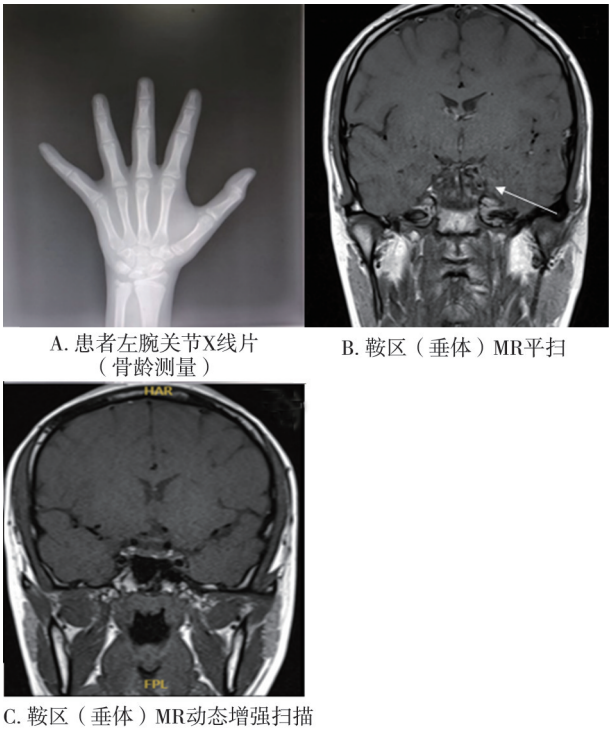
1 对象与方法

1.1 研究对象

患者，男，18岁，因“发现发育迟缓3年余”于2020年8月就诊于青岛大学附属医院。患者为第1胎第1产，足月剖宫产，产程顺利，无产伤，出生时无窒息发绀，哭声响亮。母亲孕期过敏3个月余，具体用药不详。出生时身长52 cm，体质量3.3 kg。母乳喂养至11个月，11个月后开始完全辅食喂养。1岁会说话、走路（说话及走路与同龄人无明显差异），1岁零2个月出牙（晚于同龄人）。患者自幼嗅觉缺失，约10岁起发现左耳听力减退。15岁时家长发现患者发育落后，无第二性征发育，嗓音偏童声，无胡须生长，无变声及生长突增，外生殖器发育不良。患者无性格及行为异常，无智力及社交障碍。曾在外院行染色体核型分析，结果为46，XY，染色体结构未见异常。家族史：母亲身高150 cm，12岁来月经，父亲身高178 cm；否认家族中遗传学疾病史；父母非近亲结婚。体格检查：身高170 cm，上部量85 cm，下部量85 cm，指间距171 cm，体质量54 kg，体质指数（body mass index，BMI）18.68 kg/m^2，营养良好，体形匀称，无特殊面容，悬雍垂偏小，无明显面痣，唇上未见胡须，喉结不明显，腋毛缺如。轻度肘外翻，手指纤细，视力减退、视野正常，左耳听力减退，嗅觉缺失（失嗅）。阴毛Ⅰ期，阴茎牵长5 cm，周径6 cm，双侧睾丸体积约2 mL。辅助检查：性激素示促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）<0.10（1.70~8.60）mIU/mL，卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）0.79（1.5~12.4）mIU/mL，睾酮（testosterone，T）0.37（9.9~27.8）nmol/L；GnRH兴奋试验（曲普瑞林100 μg肌内注射，LH峰值<5 mIU/mL），结果见表1；胰岛素样生长因子1 237 ng/mL，空腹生长激素0.47 ng/mL；骨代谢指标：25-羟维生素D_3 17.30 ng/mL，血清骨钙素76.73 pg/mL。血常规、尿常规、粪便常规、血糖、糖化血红蛋白、血脂4项及肝肾功能均未见明显异常；甲状腺功能、甲状旁腺功能、肾上腺皮质功能均在正常范围。骨密度提示骨质疏松，腰椎Z值-2.5，股骨颈Z值-1.5；耳鼻喉科会诊完善听力及嗅觉检查结果提示：左耳极重度感音神经性聋，双侧鼻腔嗅觉缺失；男性生殖系统超声示：右侧睾丸大小1.6 cm×0.9 cm×0.9 cm，左侧睾丸大小1.5 cm×0.9 cm×0.8 cm；左腕关节X线片（图1A）显示：骨龄约14岁（评估采用中华05法）；鞍区（垂体）MRI平扫（图1B）示嗅沟不明显，嗅球缺失；鞍区（垂体）MR动态增强扫描（图1C）示垂体略扁薄。

表1 患者GnRH兴奋试验结果

项目	0 min	30 min	60 min	90 min
LH（mIU/mL）	0.13	2.53	2.92	3.06
FSH（mIU/mL）	1.02	2.60	3.38	4.01



A. 患者左腕关节X线片（骨龄测量） B. 鞍区（垂体）MR平扫

C. 鞍区（垂体）MR动态增强扫描

图1 患者入院后影像学检查

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取 征得患者及父母同意后，抽取患者及父母外周静脉血各2 mL置于乙二胺四乙酸抗凝管中。参照试剂盒说明书（QIAamp DNA Mini Kit，德国QIAGEN公

司）进行基因组DNA的提取，并测量其吸光度值及浓度。

1.2.2 全外显子组捕获高通量测序 提取的DNA用DNA酶切片段化后用磁珠法进行纯化，随后进行PCR扩增并连接上接头序列，经TruSight One Sequencing Panel（Illumina Inc，美国）2次捕获及纯化，再经PCR扩增和纯化后获得最终文库，通过MiSeq测序仪（Illumina Inc，美国）对临床相关基因的外显子区进行测序。所获数据针对人类基因组已知基因外显子及上下游5 bp序列的平均测序深度≥90 X，其中目标序列约98%测序深度在20 X以上。

1.2.3 Sanger测序验证 对发现的突变区域基因片段进行上下游引物设计、PCR扩增，对产物进行Sanger测序，从而验证高通量测序的结果。

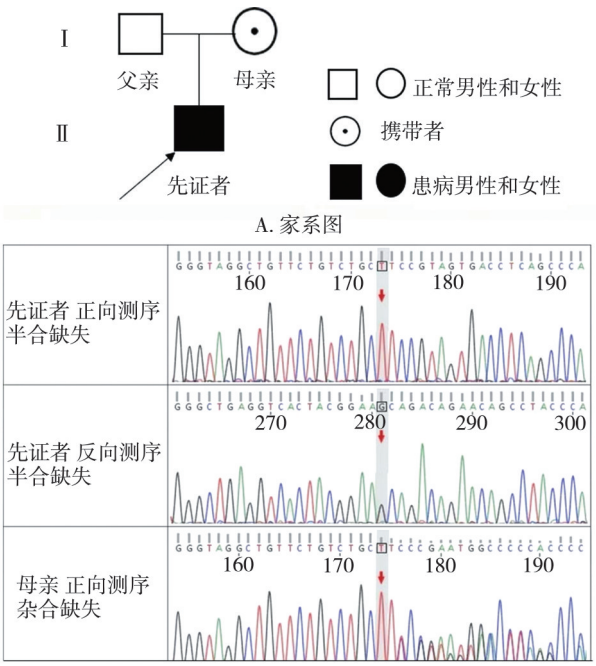
1.2.4 数据分析 所获数据用BWA算法比对到参考序列（UCSC hg19），采用仪器默认设置[7]，使用文献报道的方法对数据进行注释[8]。基于临床变异（Clinical Varian，ClinVar）数据库，在线人类孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）数据库，人类基因突变数据库（Human Gene Mutation Database，HGMD）和基因组聚合数据库（Genome Aggregation Database，gnomAD）等变异数据库、遗传性疾病数据库及人群大规模测序数据库对变异进行筛选，并结合临床资料和生物信息学软件（PolyPhen-2、LRT、MutationTaster等）的预测结果，对各个基因的功能、变异情况以及遗传模式进行分析。

本研究方案经本院伦理委员会审核并批准（批准文号：QYFY WZLL 30732）；并取得患者的知情同意。

2 结 果

2.1 基因突变序列分析结果

为了明确遗传学诊断，本研究采用了全外显子组基因检测技术，结果显示患者的ANOS1基因c.1786 del（NM_000216.4）存在突变，该突变为半合子状态。患者家系全外显子组基因检测数据分析显示，父亲为野生型，该变异遗传自母亲，进一步遗传分析证明，患者的母亲为杂合携带者，所有基因检测结果均经Sanger测序证实（图2A和图2B）。该突变导致第596号的氨基酸由丝氨酸变为丙氨酸（p.Ser596Alafs*24）。经PolyPhen-2多序列对比分析结果表明，突变所在的第596位氨基酸Ser高度保守。本研究所发现的c.1786 del（NM_000216.4）移码突变未见文献报道、ClinVar数据库及大规模人群频率数据库gnomAD报道。根据现有证据，该突变所致疾病的临床表型及预期遗传模式分别与患者主要临床表型及变异类型相符，且其变异评级为可能致病或致病。变异评级参考美国医学遗传学与基因组学学会（The American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）和临床基因组资源中心（clinical genome resource，ClinGen）联合发布的《组成型拷贝数变异解读与报告技术标准和指南》进行分类[9]。



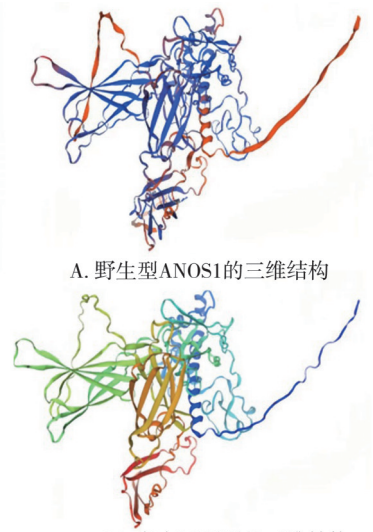
A. 家系图

B. 家系基因检测

图2 基因突变检测

2.2 致病性验证结果

经MutationTaster进一步预测可知，该突变为致病变异，为移码突变，导致蛋白翻译移码进而提前终止，产生截短蛋白。经Mutalyzer 3预测该突变c.1786 del位于12号外显子。本例突变位于4个连续的纤维连接蛋白Ⅲ（fibronectin type Ⅲ，FNⅢ）结构域，该结构域参与细胞黏附、细胞形态、血栓形成、细胞迁移和胚胎分化[10]。为可视化ANOS1基因突变（c.1786del）对蛋白质结构的潜在影响，利用SWISS-MODEL的同源建模功能，对ANOS1基因编码的Anosmin-1蛋白进行三维结构预测。三维结构预测显示，p.Ser596Alafs*24导致蛋白质结构发生明显改变（图3）。



A. 野生型ANOS1的三维结构

B. ANOS1突变后预测的三维结构

图3 基于SWISS-MODEL同源建模预测的ANOS1突变导致的蛋白质结构变化

2.3 临床治疗及效果评估

患者临床诊断为IHH，结合基因检测结果，考虑诊断为KS，结合患者意愿，于2020年8月开始GnRH脉冲输注泵皮下输注戈那瑞林治疗，泵速8~10 μg/90 min，治疗1个月后复查血LH大于1 μIU/mL，证明治疗有效，持续应用16个月，患者逐渐出现男性第二性征发育（变声、喉结突出、胡须阴毛腋毛生长等），阴茎长度及睾丸体积达到成年男性标准，勃起较前增多，有遗精，于2022年1月查精液常规提示精子生成、密度正常，因经济原因停用GnRH泵。2022年6月复查性激素水平明显下降：LH 0.15 mIU/mL，FSH 0.24 mIU/mL，T 0.49 nmol/L，患者开始肌内注射十一酸睾酮注射液250 mg每月1次，复查血T水平维持在9.02~25.96 nmol/L；2024年11月换用口服十一酸睾酮胶囊早晚各80 mg，复查血T水平在5.40~7.59 nmol/L。

3 讨 论

KS是一种以先天性嗅觉缺失或减退为特征的IHH亚型，主要临床表现如下。①性腺功能减退：多数男性患者外生殖器呈幼稚状态，阴茎短小，睾丸小或隐睾，青春期第二性征缺如（无胡须、无腋毛、无阴毛生长，无变声）[11]；女性患者内外生殖器发育不良，青春期时无乳房发育，无腋毛、无阴毛生长，无月经来潮[12-13]。②嗅觉缺失或减退：患者可表现为完全性嗅觉缺失，不能辨别香臭；但部分患者可能仅表现为嗅觉减退[14]。③躯体异常表现：如面中线发育缺陷如唇裂、腭裂，肾发育异常、牙齿发育不全、听力障碍、双手联动性、骨骼异常[15-16]。借助鞍区磁共振成像和性腺超声可以辅助诊断[17]。颅脑MRI可以显示嗅球异常形态甚至是缺失[18]，在有KS相关家族史患者中，孕期超声监测可以在产前发现KS相关体征，从而进行产前诊断和早期处理[19]。本例患者存在性腺功能减退、嗅觉缺失及左耳听力障碍，辅助检查提示T水平低，LH和FSH水平低，符合低促性腺激素性性腺功能减退症，MRI提示嗅沟不明显，嗅球缺失，支持KS的临床诊断。

KS复杂的临床表现可导致漏诊和误诊，基因突变检测相关的分子诊断是KS诊断的核心[17]。*ANOS1*是1991年发现的KS的第1个致病基因，也称*KAL1*，位于Xp22.3，由14个外显子组成，编码680个氨基酸，其编码的anosmin-1蛋白是一种瞬时和区域限制性的细胞外黏附蛋白，在器官发生过程中参与GnRH神经元黏附和轴突迁移，包含1个N端富含半胱氨酸的区域（cysteine-rich domain，CR结构域）、1个乳清酸性蛋白（whey acidic protein，WAP）结构域、FNⅢ结构域、1个富含组氨酸的C末端结构域[1,20-21]。*ANOS1*基因促进神经元细胞黏附、神经突生长、轴突引导和中枢神经系统投射神经元分支[6]。由此可知，*ANOS1*基因突变会影响GnRH神经元迁移，从而引起下丘脑GnRH分泌不足。A*NOS1*基因在细胞的主要细胞器、细胞外基质及细胞膜中均有表达。在胚胎发育过程中，*ANOS1*基因在大脑的各个部位（包括嗅球和小脑）以及其他部位（如脊髓、内耳和肾脏）均有表达[22]。这不仅影响神经系统和生殖系统的发育，而且对小脑、嗅球、内耳、肾脏等器官的生长发育有重要的意义。在斑马鱼模型中发现，kal1a和kal1b（ANOS1的同源基因）编码的anosmin-1a和anosmin-1b蛋白被检测到表达于内耳的感觉毛细胞和侧线神经丘中，主要集中在毛细胞的毛束和细胞膜上[23]。本例患者所携带的*ANOS1*基因截短突变，可能导致功能蛋白的缺失，进而干扰了胚胎期内耳的正常发育，这可能是本例患者左耳极重度感音神经性聋的潜在病因。

*ANOS1*基因功能丧失是由无义突变、移码突变、剪接位点突变或大片段缺失引起的[24]，这些突变导致功能蛋白表达缺失或产生截短蛋白。在所有KS病例中，*ANOS1*基因突变约占8%[24]。在本例患者X染色体上发现的*ANOS1*基因突变c.1786 del导致蛋白截短，进而导致了蛋白质结构发生明显改变。

截至目前，ClinVar数据库报道的*ANOS1*基因突变已超过570个，呈均匀分布，暂未发现突变“热点”[25]。其中突变类型包括160种错义、26种无义、24种插入、172种缺失、154种重复、35种移码突变。部分*ANOS1*基因突变患者会出现相关躯体异常表现。在1项对212例中国患者的基因型与表型关系的研究中发现[26]，有10.38%（22/212）的KS患者检测出*ANOS1*基因突变，在这组患者中，有22.7%（5/22）的患者有家族史，隐睾的发生率为36.4%，伴发非生殖系统临床表型的发生率为22.7%（5/22）。在1项研究中发现，在17例携带*ANOS1*罕见突变的患者中，多数同时伴有其他临床表型，其中最常见的为隐睾（10/17），其次是单侧肾脏发育不全（3/17），牙齿发育不全（3/17）和镜像运动（3/17）[6]。

本例患者在接受GnRH泵治疗后，第二性征良好，有精子生成，睾丸增大，表明治疗有效。男性KS患者的治疗，主要有3种药物，分别为雄激素、促性

腺激素类似物和GnRH[27-28]。治疗药物的选择，主要取决于患者对治疗目标的选择，比如，第二性征的诱导维持或生育能力的诱导维持[29]。对于暂无生育需求的患者，14岁以后可给予雄激素治疗，以促进男性第二性征发育，维持正常性功能。以促性腺激素为基础的治疗方案可以提高患者生育能力。当垂体前叶功能正常时，可以考虑进行GnRH脉冲治疗。对于选择GnRH脉冲治疗的患者，建议行GnRH兴奋试验，如GnRH兴奋试验后血清LH和（或）FSH水平≥1 IU/L，则提示垂体前叶对药物反应良好，GnRH脉冲治疗有效，反之不推荐GnRH脉冲治疗[30-31]。该治疗模拟GnRH生理性脉冲分泌模式，促进垂体前叶促性腺激素的合成和释放，进而促进睾丸生长发育，分泌T和生成精子[32-33]。根据2022年最新专家共识，GnRH脉冲泵是下丘脑源性HH（如本例KS患者）的生理性一线治疗方案，是当前最符合下丘脑-垂体-性腺轴生理调节机制的治疗模式[30]。然而，共识亦指出，GnRH脉冲治疗疗效受多种因素影响，包括病因、基因突变类型、治疗前睾丸体积、既往治疗史等[30]。而且，GnRH泵治疗存在费用高、隐私性差、操作复杂的问题，使得许多患者难以接受，尤其是青少年[31]。KS女性患者的治疗同样取决于治疗目标的选择。在无生育要求的情况下，女性患者可以采用雌激素和/或黄体酮治疗来诱发并维持第二性征[34]。有生育需求的女性患者可以选择用卵泡刺激素治疗后再用人绒毛膜促性腺激素来触发排卵，或者GnRH泵的促排卵治疗[13,35]。

男性比女性更容易患KS，据统计，男性发病率是女性的5~6倍[36]。大约每3万名男性中就有1人患有这种疾病，而每12.5万名女性中只有1人患有这种疾病[37]。这提示与其他模式相比，X连锁隐性遗传占优势。X连锁隐性遗传所致的女性KS需要考虑的另一个问题是，产前诊断是携带*ANOS1*基因突变的孕妇的重要筛查手段[38]。总之，*ANOS1*基因的突变位点与KS的临床表型密切相关，明确突变基因位点对治疗方案选择和改善患者预后有很大帮助。

本研究报道了1例由新发现的*ANOS1*基因移码突变导致的KS，经过治疗，患者第二性征发育、精子生成，改善了整体生活质量。本病例强调了基因突变检测对于KS诊断的重要性。准确的基因诊断是进行精准遗传咨询的基石，本研究为这类家庭的再生育风险评估提供了关键信息。同时对于此类确诊患者，早期启动并终身接受激素替代治疗是保障其生理发育与代谢健康的基础；在生育期，应积极启动GnRH泵或促性腺激素治疗以诱导精子发生。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘梦婷：研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写；赵宇航：研究方案设计、实施研究；刘方超：数据收集、分析数据；袁鹰：分析数据、论文撰写；王颜刚：实验技术指导；王文婧：数据收集、论文撰写；高珮涵：数据收集、论文撰写；孙晓方：研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

[1] Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules[J]. Nature, 1991, 353(6344): 529-536.

[2] Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, et al. Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome[J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(4): 373-377.

[3] Chen K, Wang HY, Lai YX. Kallmann syndrome due to heterozygous mutation in SOX10 coexisting with waardenburg syndrome type Ⅱ: case report and review of literature[J]. Front Endocrinol, 2021, 11: 592831.

[4] Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism[J]. Asian J Androl, 2012, 14(1): 49-56.

[5] Wen J, Pan L, Xu X, et al. Clinical data and genetic mutation in Kallmann syndrome with CHARGE syndrome: Case report and pedigree analysis[J]. Medicine, 2018, 97(27): e11284.

[6] Zeng W, Li JD, Wang XY, et al. ANOS1 variants in a large cohort of Chinese patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2022, 47(7): 847-857.

[7] Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform[J]. Bioinformatics, 2010, 26(5): 589-595.

[8] Zhang L, Zhang J, Yang J, et al. PriVar: a toolkit for prioritizing SNVs and indels from next-generation sequencing data[J]. Bioinformatics, 2013, 29(1): 124-125.

[9] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257.

[10] Leahy DJ, Aukhil I, Erickson HP. 2.0 A crystal structure of a four-domain segment of human fibronectin encompassing the RGD loop and synergy region[J]. Cell, 1996, 84(1): 155-164.

[11] Kim HG, Bhagavath B, Layman LC. Clinical manifestations of impaired GnRH neuron development and function[J]. Neurosignals, 2008, 16(2/3): 165-182.

[12] Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): 23-32.

[13] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(9): 547-564.

[14] Chen J, Yuan K, He MF, et al. Clinical and genetic features of Kallmann syndrome: an analysis of 5 cases[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chin J Contemp Pediatr, 2018, 2011: 925-929.

[15] Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism[J]. Metabolism, 2018, 86: 124-134.

[16] Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, et al. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152(11): 2796-2801.

[17] Chu GM, Li PP, Zhao Q, et al. Mutation spectrum of Kallmann syndrome: identification of five novel mutations across ANOS1 and FGFR1[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2023, 21(1): 23.

[18] Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited[J]. Clinics, 2013, 68(Suppl 1): S81-S88.

[19] Sarfati J, Bouvattier C, Bry-Gauillard H, et al. Kallmann syndrome with FGFR1 and KAL1 mutations detected during fetal life[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 71.

[20] Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia[J]. Clinics, 2013, 68(Suppl 1): S39-S60.

[21] Hu YL, Sun Z, Eaton JT, et al. Extended and flexible domain solution structure of the extracellular matrix protein anosmin-1 by X-ray scattering, analytical ultracentrifugation and constrained modelling[J]. J Mol Biol, 2005, 350(3): 553-570.

[22] de Castro F, Seal R, Maggi R. *ANOS1* a unified nomenclature for Kallmann syndrome 1 gene (*KAL1*) and anosmin-1[J]. Brief Funct Genomics, 2017, 16(4): 205-210.

[23] Ernest S, Guadagnini S, Prévost MC, et al. Localization of anosmin-1a and anosmin-1b in the inner ear and neuromasts of zebrafish[J]. Gene Expr Patterns, 2007, 7(3): 274-281.

[24] Arora S, Yeliosof O, Chin VL. A case of novel mutation in *ANOS1* (KAL1) gene and review of Kallmann syndrome[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2023(2): 220310.

[25] Jiang XH, Li DM, Gao YZ, et al. A novel splice site variant in *ANOS1* gene leads to Kallmann syndrome in three siblings[J]. Gene, 2020, 726: 144177.

[26] 郝 明. Kallmann综合征伴ANOS1基因突变患者的特征分析和促性腺激素治疗部分性CHH患者的生精疗效研究[D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2020.

Hao M. The ANOS1 Genotype-Phenotype Spectrum: Kallmann Syndrome Features and Successful Gonadotropin-Induced Spermatogenesis [D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2020.

[27] Rey RA. Recent advancement in the treatment of boys and adolescents with hypogonadism[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2022, 13: 20420188211065660.

[28] Dwyer AA, Stamou M. Reversal of congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025: dgaf610.

[29] HyunK. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and kallmann syndrome: past, present, and future[J]. Endocrinol Metab, 2015, 30(4): 456-466.

[30] 中华医学会男科学分会, 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识编写组. 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(3): 273-280.

Chinese Medical Association Society of Andrology, Expert Consensus Panel on the Application of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Pump in Andrological Diseases. Expert consensus on the application of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse pump in andrology diseases[J]. Natl J Androl, 2022, 28(3): 273-280.

[31] 牛永华, 徐 浩, 陈胤伟, 等. GnRH脉冲治疗男性先天性低促性腺激素性性腺功能减退症的有效性和安全性分析[J]. 中华男科学杂志, 2024, 30(5): 404-409.

Niu YH, Xu H, Chen YW, et al. Efficacy and safety analysis of GnRH pulse in the treatment of male congenital hypogonadism[J]. Natl J Androl, 2024, 30(5): 404-409.

[32] Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations[J]. Endocr Rev, 1998, 19(5): 521-539.

[33] Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 669-710.

[34] Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, et al. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(4): 296-300.

[35] Sungurtekin U, Fraser IS, Shearman RP. Pregnancy in women with kallmann's syndrome[J]. Fertil Steril, 1995, 63(3): 494-499.

[36] Noorian S, Savad S, Khavandegar A, et al. A family with novel X-linked recessive homozygous mutation in ANOS1 (c. 628_629 del, p.1210fs) in kallmann syndrome associated unilateral ptosis: case report and literature review[J]. AACE Clin Case Rep, 2021, 7(3): 216-219.

[37] Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland [J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 41.

[38] Zhang P, Fu JY. X-linked recessive Kallmann syndrome: A case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(25): 8990-8997.

（收稿：2025-10-13；修回：2025-11-23；录用：2025-12-11）

（责任编辑：唐秋姗）

本文引用格式：

刘梦婷, 赵宇航, 刘方超, 等. *ANOS1*基因新突变类型致卡尔曼综合征罕见病例的分子诊断与表型分析及文献综述[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(10): 1398-1403.