

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.07.007  
文章编号: 1005-8982 (2024) 07-0042-07

综述

## 先天性马蹄内翻足的遗传相关基因研究进展\*

张旭升<sup>1</sup>, 周明旺<sup>2</sup>, 柳海平<sup>1</sup>, 高向明<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院 骨科, 甘肃 兰州 730050)

**摘要:** 先天性马蹄内翻足是一种影响双下肢肌肉、骨骼、结缔组织和血管或神经结构的先天性足畸形, 其发病机制尚未明确。目前研究表明其主要与基因突变(HOXA和D、PITX1、TBX4、肌肉收缩基因)、环境因素等有关。该文综述先天性马蹄内翻足遗传相关基因的研究进展, 以期为其的预防及治疗思路提供理论依据。

**关键词:** 先天性马蹄内翻足; 遗传基因; 环境; 危险因素

**中图分类号:** R682.1

**文献标识码:** A

## Research progress on genetic-related genes of congenital clubfoot\*

Zhang Xu-sheng<sup>1</sup>, Zhou Ming-wang<sup>2</sup>, Liu Hai-ping<sup>1</sup>, Gao Xiang-ming<sup>1</sup>

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

**Abstract:** Congenital clubfoot is a congenital foot deformity that affects the muscles, bones, connective tissues, and vascular or neural structures of both lower limbs. The pathogenesis of congenital clubfoot is still not fully understood. Current research suggests that it is mainly related to gene mutations (HOXA and D, PITX1, TBX4, muscle contraction genes), environmental factors, etc. This article reviews the research progress on genetic-related genes of congenital clubfoot, aiming to provide theoretical basis for its prevention and treatment.

**Keywords:** congenital clubfoot; genetic genes; environment; risk factors

先天性马蹄内翻足是小儿骨关节结构畸形中最常见的一种先天性足畸形, 如果不及时治疗, 将持续到成年期, 导致行动不便和生活质量下降; 其特征是后足内翻、前足内收、踝部马蹄和高弓足, 较难矫正<sup>[1]</sup>, 发病率为1%~4%, 男女比例为2.5:1.0, 双侧较单侧多发<sup>[2]</sup>。目前, 先天性马蹄内翻足的病因尚未明晰, 但已知其涉及遗传因素, 是一种多因素和复杂的疾病, 与许多未知的遗传、社会人口和环境危险因素有关。研究表明, 基因表达或突变可能在先天性马蹄内翻足的发生、发

展中发挥重要作用, 其家族史会增加个体出生时患该病的风险<sup>[3]</sup>。父母双方若均患有马蹄内翻足, 则其子女患有马蹄内翻足的概率为10%~20%<sup>[4]</sup>。此外, 遗传流行病学调查结果表明孕期吸烟是发生先天性马蹄内翻足的重要危险环境因素之一<sup>[5]</sup>。先天性马蹄内翻足的遗传性质并不遵循典型的孟德尔遗传模式<sup>[6]</sup>, 所以由单个基因引起的可能性低, 而是多基因和/或基于复杂遗传模式的多因素影响。因此, 探究先天性马蹄内翻足的遗传基因对该病的临床预防及治疗有重大指导意义, 本文

收稿日期: 2023-08-23

\* 基金项目: 甘肃省科技计划项目 (No: 18JR2FA009)

[通信作者] 周明旺, E-mail: zmw2006@126.com; Tel: 13919425099

就先天性马蹄内翻足的遗传相关基因研究进展作一综述。

## 1 遗传因素

遗传学在先天性马蹄内翻足的发展中起着至关重要的作用,研究表明24%~50%的患者有先天性马蹄内翻足家族史,且同卵双胞胎发生先天性马蹄内翻足的一致性为33%,异卵双胞胎则为3%<sup>[7]</sup>,说明遗传因素对该病具有显著影响。

先天性马蹄内翻足是一种多因素疾病且具有高度异质性和复杂性。相光华等<sup>[8]</sup>研究了67例先天性马蹄内翻足,发现有2例染色体异常,行羊水及脐带血穿刺检查,结果提示XYY及2p12位置发生缺失;CHEN等<sup>[9]</sup>采用队列、病例对照和随机试验分析总结了自1967年以来关于马蹄内翻足的42项研究,分析临床的危险因素,结果表明,母亲和父亲吸烟、母亲体质量指数>30 kg/m<sup>2</sup>和选择性5-

羟色胺再摄取抑制剂药物可增加先天性马蹄内翻足的患病概率;另外,外界因素可影响胎儿足在子宫内的位置,导致位置性马蹄内翻足,如妊娠15周前羊膜穿刺术、羊膜带顺序、羊水过少或多胎妊娠<sup>[10]</sup>;ARMIN等<sup>[2]</sup>的研究指出,大多数在新生儿期确诊了先天性马蹄内翻足的患儿是臀位分娩,表明胎儿分娩时的体位也对马蹄内翻足有一定的影响。

先天性马蹄内翻足的发病机制主要是遗传因素和环境因素的共同作用,而其中遗传因素又占了很大一部分比重。最近的研究报告显示,先天性马蹄内翻足的发病机制与携带同源盒基因(homeobox gene, HOX)家族、胶原家族基因、T-box (TBX)家族基因、肌肉收缩基因的变化密切相关,不同的基因多态性可导致先天性马蹄内翻足的易感和不易感,而多个基因之间可能存在协同效应以及共同参与发病过程<sup>[11]</sup>,具体见表1。

表1 影响先天性马蹄内翻足的相关基因

基因	目的基因/信号通路	表达水平	基因	目的基因/信号通路	表达水平
基因表达			TBX4	FGF10启动子	异常过程
HOXD10	先天性马蹄内翻足组织	上调	TPM1	rs4075583 G>A	突变
HOXD9	ATRA	下调	动物模型		
COL1A2	DEGs	上调	HOXD13	大鼠rEHBMCs	GLI3高表达
PITX1	低表达细胞	增加	COL9A1	大鼠足踝部组织	高表达
遗传变异			HIF-1	HIF-VEGF-Notch	下降
HOXA9	rs3801776位点	突变	Sox9	Wnt/ $\beta$ -catenin	高表达
HOXD10	5' HOXC	微缺失	其他		
COL1A1	c. 3407 G>C	突变	NAT	自由基乙酰化活性	降低
COL9A1	rs6455357位点	A等位基因	MTHFR	C677T位点	T等位基因
COL9A1	rs1135056位点	G等位基因	SPP1	基因表达谱	高表达
TBX3	D12S378位点	传递不平衡			

## 2 HOX家族基因

HOX家族基因与肢体轴向骨骼和四肢的正常生长发育密切相关,因此HOX家族基因是先天性马蹄内翻足发病机制的主要候选基因。HOX家族基因是一组高度保守的转录因子,最初被发现于果蝇体内,在果蝇胚胎的前后轴发育中起着至关重要的作用,其缺失、突变或者异位表达均可以引起果蝇身体的同源异型转化<sup>[12]</sup>,进而影响正常的

胚胎发育,最终导致肢体畸形。随着人们对HOX基因的深入研究,确定人类有39个HOX基因,分为HOXA、HOXB、HOXC、HOXD 4个簇。在HOX基因家族中,HOXA和HOXD在调节肢体形成中起重要作用,HOXB和HOXC的缺失不会诱发肢体异常<sup>[13]</sup>,因此,HOXA和HOXD在脊椎动物肢体发育中都起着不可或缺的作用,其缺失、变异会导致先天性畸形<sup>[14]</sup>,包括马蹄内翻足。

胎儿母亲与胎儿父亲的HOXA9基因表达模式

存在显著差异, WANG等<sup>[15]</sup>从患先天性马蹄内翻足母亲的胎儿羊水细胞中获得了一个人的全基因组, 同时胎儿父亲被临床诊断为双侧马蹄内翻足, 并发现胎儿与父亲均存在 rs3801776 变异, 表明 HOXA9 变异可能增加了先天性马蹄内翻足发生的概率, 在病因学中起到重要的作用。WANG<sup>[16]</sup>通过蛋白质印迹分析发现, HOX 在先天性马蹄内翻足患者的肌肉组织中表达升高, 并且在先天性马蹄内翻足患者的肌肉组织样本中检测到 HOXD10 mRNA 表达水平的变化, 表明 HOXD10 表达上调的突变可能会造成马蹄内翻足。

HOXD10 表达的变化导致 5'HOXC 微缺失时出现下肢表型, 说明 5'HOXC 微缺失的鉴定体现了转录调节因子在严重下肢畸形病因学中的重要性。HOXC 缺失患者的肌肉体积一致减少, 并且 5'HOXC 基因和上游调控区域的缺失会影响下游基因的表达水平, 因此后肢转录调节因子可能是马蹄内翻足的重要影响因素<sup>[17]</sup>。LI 等<sup>[18]</sup>研究表明, HOXA9 基因在马蹄内翻足的发病机制中起到了重要作用, HOXA9 基因的多态性位点 rs3801776 突变可增加先天性马蹄内翻足的患病风险。因此, 可通过 HOXA9 基因启动子的相关位点遗传多态性分析对中国马蹄内翻足患儿进行筛查。

先天性马蹄内翻足模型大鼠中 GLI3 mRNA 和蛋白表达增加, 这可能意味着 HOXD13 是 GLI3 的转录因子。HOXD13 低表达可能导致肢体形成过程中 GLI3 表达升高, 这可能在先天性马蹄内翻足发病机制中起关键作用<sup>[19]</sup>。HONG 等<sup>[20]</sup>通过逆转录聚合酶链反应、实时荧光定量聚合酶链反应和蛋白质印迹法检测 HOXD9 mRNA 和蛋白表达, 发现全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 使大鼠胚胎后肢芽间充质细胞 (rat embryo hindlimb bud mesenchymal cell, rEHBMC) 中 HOXD9 的表达降低。ATRA 是现代实验胚胎学中最先显示出对肢体发育产生深远影响的分子之一, 通过下调 HOXD9 的表达来抑制 rEHBMC 的软骨生成, 这种效应可能通过下调 HOXD9 的表达来抑制软骨的生成参与胚胎肢体发育, 从而导致先天性马蹄内翻足。综上所述, HOX 家族中的 HOXA9、HOXD10、HOXD9 是先天性马蹄内翻足的易感基因, 可以检测这些基因以期更加准确地了解先天性马蹄内翻足的发病机制。

### 3 胶原家族基因

胶原蛋白是哺乳动物中最丰富的蛋白质, 其家族由 28 个成员组成, 至少包含一个三螺旋体域。许多疾病是由编码胶原  $\alpha$  链的基因突变引起的, 突变通过减少分泌胶原蛋白的数量来影响细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM), 通过分泌突变胶原蛋白或诱导内质网应激和展开的超分子组装蛋白质反应, 由于编码胶原蛋白的基因突变而致患先天性马蹄内翻足。其相关遗传学研究的焦点是 COL9A1 和 COL1A2 基因, 近年来对 COL1A1 的研究也不断增多。I 型胶原是骨、韧带和肌腱等间质组织的主要组成成分, 其由两条  $\alpha$ 1 链及一条  $\alpha$ 2 链组成,  $\alpha$ 1 链由 COL1A1 基因负责编码,  $\alpha$ 2 链由 COL1A2 基因编码<sup>[21]</sup>。COL9A1 基因编码 IX 型胶原的  $\alpha$ 1 链, IX 型胶原是透明软骨中的主要成分<sup>[22]</sup>。

HUANG 等<sup>[23]</sup>在一例患者中检测到纤维软骨标记基因 COL1A1 中 c. 3407 G>C 的突变, 生物信息学软件预测这种错义突变会破坏蛋白质结构和功能, 说明 COL1A1 的变异可能导致各种疾病的发生, 包括先天性马蹄内翻足。WANG 等<sup>[24]</sup>通过 mRNA 测序鉴定先天性马蹄内翻足患儿与正常患儿的差异表达基因, 发现 COL1A2 基因上调, 并通过蛋白质印迹和实时荧光定量聚合酶链反应检测发现 COL1A2 的表达增强, 因此, COL1A2 的高表达可能在先天性马蹄内翻足病理变化的调控中发挥潜在的重要作用。而 COL9A1 序列变异也可导致生长发育的异常, ZHAO 等<sup>[25]</sup>确定了 COL9A1 rs6455357 与母亲饮酒之间的基因环境相互作用信号, COL9A1 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的次要等位基因 (A 等位基因) 与母亲饮酒的患者中先天性马蹄内翻足风险增加相关, 结果表明 COL9A1 基因的遗传多态性和母亲饮酒与先天性马蹄内翻足的易感性。王正东等<sup>[26]</sup>采用免疫荧光染色及免疫组织化学染色发现, 先天性马蹄内翻足模型大鼠足踝部组织中 COL9A1 蛋白表达高于对照组, 证明先天性马蹄内翻足畸形的产生可能与 COL9A1 基因在足踝部组织的高表达有关。RAIKWAR 等<sup>[27]</sup>分析了 COL9A1 基因在先天性马蹄内翻足患者及其母亲中的表达, 发现位于 COL9A1 基因编码区的 SNP 位点 rs1135056 在 G 等位基因的频率高于对照组; 与对照组相比, AA 基因型频率降低, AG、GG 基因型

频率增高。因此, COL9A1 基因高水平表达, rs1135056 多态位点 G 等位基因与先天性马蹄内翻足的发生相关。

上述研究表明 COL1A1 基因的变异、COL1A2 和 COL9A1 基因的高表达会增加先天性马蹄内翻足的致病概率。因此, 建议今后应继续对先天性马蹄内翻足候选基因进行多态性分析, 以发现新的先天性马蹄内翻足易感基因。

#### 4 TBX 基因

TBX 家族包含在胚胎发生和形态发生中起关键作用的转录因子, 其家族成员是具有高度保守的 DNA 结合结构域的转录因子, 许多人类先天性发育综合征与突变的 TBX 基因有关<sup>[28]</sup>。TBX3 和 TBX4 是脊椎动物肢体发育的重要调控基因, 其作用与肢体的正常生长密切相关<sup>[29]</sup>; 另外, 遗传学研究发现 PITX1 变体与人类和小鼠的先天性马蹄内翻足表型有关, PITX1 是后肢形态发生所必需的同源盒转录因子, PITX1 缺失或错义变异会导致马蹄内翻足的发生<sup>[30]</sup>。

TBX3 蛋白是 TBX 家族的一种转录抑制因子, 在胚胎发育时期对四肢的发育起着重要作用, 该基因的突变会影响肢体发育。任舒月等<sup>[31]</sup>通过在胚胎肢体发育调控相关基因 *Tbx3* 所在的染色体 9p13、12q24 区域内, 选择 2 个微卫星 DNA 标记 D9S319 和 D12S378, 应用聚合酶链反应及放射自显影技术, 证实先天性马蹄内翻足与 D12S378 遗传标记位点的第 3 个等位基因存在传递不平衡, 提示 TBX3 是先天性马蹄内翻足易感基因。TBX4 是 TBX 转录因子家族成员之一, 在胚胎后肢中特异性表达。研究表明, 过表达的 TBX4 野生型和突变体在细胞核中均有均匀表达, 这表明这些突变不会改变 TBX4 向细胞核的易位, 同时使用过表达 TBX4 的间充质干细胞进行了染色质免疫沉淀测定, 结果表明 TBX4 突变体对 FGF10 启动子的异常生物过程, 可引起下肢骨骼发育异常<sup>[32]</sup>; 虽然没有直接的证据证明 TBX4 的变异与马蹄内翻相关, 但 TBX4 作为后肢特异性表达的转录因子之一并且其变异可引起下肢发育异常, 因此 TBX4 可作为下一步研究的一个目的基因, 可通过全基因组关联分析以期证明 TBX4 与先天性马蹄内翻足的相关性。PITX1-TBX4 通路

负责早期肢体发育, 研究表明, 编码转录因子 PITX1 和 TBX4 的基因中的突变导致人类和小鼠的下肢肌肉组织和马蹄内翻足表型的减少<sup>[33-34]</sup>。PITX1 是与肢体发育相关的转录因子, 其缺失或变异可引起一系列下肢畸形。ROUCO 等<sup>[35]</sup>通过结合单细胞转录组学和胚胎内细胞示踪方法, 观察到 PITX1 低表达细胞的比例增加而高表达细胞的比例减少, 并且 PITX1 低表达细胞的比例增加可导致马蹄内翻足表型。因此, 先天性马蹄内翻足的发生可能与 TBX3、TBX4 和 PITX1 密切相关, 今后应继续从这方面进行全基因组的分析, 以期对马蹄内翻足的发病机制有更深入的认识。

#### 5 肌肉收缩基因

一些涉及远端关节弯曲症 (distal arthrogryposis) 病因学的肌肉挛缩基因被认为是马蹄内翻足的候选基因, 包括 TNNI2、TNNT3 和 TPM1<sup>[36]</sup>。TPM1 是原肌球蛋白家族的成员, 包括参与横纹肌和平滑肌收缩以及非肌肉细胞的细胞骨架的肌动蛋白结合蛋白。研究表明编码骨骼肌纤维收缩蛋白的基因在先天性马蹄内翻足中导致肌肉生长障碍而引起的肌肉失衡, 先天性马蹄内翻足患者在出生时表现出临床上明显的小腿肌肉改变, 通常在治疗后恢复<sup>[37]</sup>, 这表明由于基因突变致异常纤维以迟缓的速度生长, 无法跟上骨骼结构的生长, 最终处于紧张状态, 加之张力可能是产生马蹄内翻足的变形力。一些调节肌肉生长的生长因子减少, 而抑制成肌细胞增殖和分化的肌肉生长抑制素存在于先天性马蹄内翻足患者的比目鱼-跟腱连接处, 先天缺陷不均匀地影响腿部间的肌肉, 可能导致肌肉失衡, 进而导致胎儿发育过程中的马蹄内翻足畸形<sup>[38]</sup>。

肌钙蛋白 (Troponin, Tn) 是调节横纹肌收缩的关键蛋白复合物, 由 Tn-I、Tn-T 和 Tn-C 3 个亚基组成, Tn-I 抑制肌球蛋白 ATP 酶, Tn-T 结合原肌球蛋白和 Tn-C<sup>[39]</sup>, Tn-C 结合钙并克服肌钙蛋白复合物对肌动蛋白丝的抑制作用, 从而限制肌肉收缩和足部运动, 由于骨骼肌收缩功能障碍, 当关节发生变形时, 肢体将失去支持而逐渐发生下垂或屈曲畸形, 进一步的受限可能会导致先天性马蹄内翻足。HUANG 等<sup>[23]</sup>在研究中检测到 TNNI2

和 TNNT3 基因的突变, 其中 1 例患者在连续 2 次怀孕的 24 孕周时通过超声观察发现胎儿足部的姿势异常, 并通过脐带穿刺术进行了遗传学诊断, 结果显示两次妊娠的胎儿都携带 TNNI2 基因的突变。另 1 例患者也表现出相同的表型, 在第 25 周进行羊膜腔穿刺术时, 发现 TNNT3 基因中新发变异。因此可认为编码骨骼肌纤维收缩蛋白的基因(TNNI2、TNNT3)变异在先天性马蹄内翻足的病因发生了一定的作用。LI 等<sup>[40]</sup>对 430 例患有先天性马蹄内翻足的儿童和 891 例没有患先天性马蹄内翻足的儿童进行病例对照研究, 探讨了 3 个 TPM 基因多态性(TPM1/rs4075583 G>A、TPM2/rs2145925 C>T 和 TPM2/rs2025126 G>A)与先天性马蹄内翻足风险的潜在相关性, 结果表明 TPM1 rs4075583 G>A 多态性与中国南方人群的先天性马蹄内翻足风险相关。这可能是由于先天性马蹄内翻足患儿可能存在 TPM1 多态性异常表达, 进而导致先天性马蹄内翻足的发生。

综上所述, 影响肌肉发育的 TNNI2、TNNT3 和 TPM1 基因变异可能是先天性马蹄内翻足发病的危险因素之一, 因此可认为编码骨骼肌纤维收缩蛋白的基因变异为先天性马蹄内翻足的发病机制提供了有力的证据。

## 6 其他基因/因素

N-乙酰转移酶(N-acetyltransferase, NAT)基因的多态性可以使香烟中的自由基乙酰化活性降低, 而先天性马蹄内翻足与吸烟引起的 DNA 氧化损伤有关, 这表明芳香胺的生物转化和 DNA 加合物的积累不足, 导致潜在的毒性作用和先天性马蹄内翻足的发展。因此 NAT 被认为是导致先天性马蹄内翻足发病的候选基因<sup>[5]</sup>。PANDEY 等<sup>[41]</sup>通过聚合酶链反应和限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)对亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetra hydro folate reductase, MTHFR)基因进行了 SNP 分析, 发现 MTHFR 基因变异增加了先天性马蹄内翻足发生的概率, 变异位点为 C677T, 同时发现该基因参与调节细胞周期中的细胞分裂和生物合成, 因此可认为该基因变异可能与先天性马蹄内翻足发生相关。徐晨晨等<sup>[42]</sup>通过构建先天性马蹄内翻足样品的基因表达谱, 发现分泌磷酸蛋白 1 (secreted

phosphoprotein 1, SPP1)和核糖体蛋白 S27(ribosomal protein S27, RPS27)在试验组和对照组中基因相对表达量差异明显, 表明 SPP1 和 RPS27 可能与先天性马蹄内翻足的发病相关。SPP1 的高表达可增加先天性马蹄内翻足的发病概率<sup>[43]</sup>, 而 SPP1 编码骨桥蛋白的蛋白质, 骨桥蛋白是位于骨内的非胶原细胞外凝集糖蛋白之一, 可以调节人脐静脉内皮细胞的增殖、运动、迁移和血管形成, 然后可能导致先天性马蹄内翻足的发生。张真翊等<sup>[44]</sup>研究发现, 实验组足踝部组织低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)表达下调, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、跨膜受体蛋白(Notch-1)的表达减少, 推测 HIF-VEGF-Notch 信号通路可能与马蹄内翻足畸形的发生相关。李汾杰等<sup>[45]</sup>研究发现先天性马蹄内翻足大鼠的足踝部组织中 Sox9 高表达受 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控, 而且该通路参与先天性马蹄内翻足畸形的形成。因此 NAT、MTHFR、SPP1 基因的变异或者高表达可引起先天性马蹄内翻足的发生, 另外 HIF-VEGF-Notch 信号通路与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也参与先天性马蹄内翻足畸形足的形成。

## 7 总结与展望

综上所述, 先天性马蹄内翻足在遗传和基因方面的病因是十分复杂的, 其遗传因素与环境因素密切相关, 随着基因组学、蛋白质组学和其他组学技术的应用, 马蹄内翻足的遗传学机制正在逐步得到证实, 在人类和动物中已经发现了多种相关易感基因, 包括 HOX 家族基因(HOXA、HOXD)、胶原家族基因(COL1A1、COL9A1)、TBX 基因(TBX3、TBX4、PITX1)等, 还有由影响肌肉收缩的基因(TNNI2、TNNT3、TPM1)的突变和 NAT、MTHFR、SPP1 基因的变异引起的肢体缺陷, 此外 HIF-VEGF-Notch 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也与先天性马蹄内翻足病因有关。这些易感基因与相关的危险因素在不同体质的人群中表现出不同的致病机制, 但由于先天性马蹄内翻足发病机制复杂, 临床表现多种多样, 给该病诊断及治疗带来一定的困难。总之, 由于先天性马蹄内翻足畸形足是一种复杂的畸形, 其发病机制复杂, 涉及到多个易感基因, 因此, 研究先天性马蹄内翻足畸形足

的发病机制对预防其发生及治疗有重要意义。今后在遗传基因方面应继续加深研究,应用全基因组学技术以及不断进步的科技手段,以期更加明确先天性马蹄内翻足的易感基因与生物分子遗传学机制,为揭示病因、预防和治疗疾病提供理论依据。

#### 参 考 文 献 :

- [1] XU C, WEI J, YAN Y B, et al. Pedobarographic analysis following Ponseti treatment for unilateral neglected congenital clubfoot[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6270.
- [2] RAZAVI A S, CHASEN S T, COOMBS S, et al. Diagnostic accuracy of isolated clubfoot in twin compared to singleton gestations[J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(5): 564-567.
- [3] CAI G Q, YANG X, CHEN T, et al. Integrated bioinformatics analysis of potential pathway biomarkers using abnormal proteins in clubfoot[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8422.
- [4] SHYY W, WANG K, SHEFFIELD V C, et al. Evaluation of embryonic and perinatal myosin gene mutations and the etiology of congenital idiopathic clubfoot[J]. *J Pediatr Orthop*, 2010, 30(3): 231-234.
- [5] LOU Y, MIAO J N, LI F, et al. Maternal smoking during pregnancy aggravated muscle phenotype in FHL<sup>1-/-</sup> offspring mice similar to congenital clubfoot through P2RX7-mediated pyroptosis[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 345: 54-60.
- [6] STEVENS W R Jr, PODESZWA D A, TULCHIN-FRANCIS K. Compensatory sagittal plane ankle gait mechanics: are they present in patients with a weak or stiff hip?[J]. *Gait Posture*, 2019, 74: 250-254.
- [7] SADLER B, GURNETT C A, DOBBS M B. The genetics of isolated and syndromic clubfoot[J]. *J Child Orthop*, 2019, 13(3): 238-244.
- [8] 相光华,陈燕,耿娟,等.马蹄内翻足产前超声诊断及与相关异常分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2022, 14(2): 36-40.
- [9] CHEN C, KAUSHAL N, SCHER D M, et al. Clubfoot etiology: a meta-analysis and systematic review of observational and randomized trials[J]. *J Pediatr Orthop*, 2018, 38(8): e462-e469.
- [10] MCKINNEY J, RAC M W F, GANDHI M, et al. Congenital talipes equinovarus (clubfoot)[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(6): B10-B12.
- [11] ECKHARDT A, NOVOTNY T, DOUBKOVA M, et al. Novel contribution to clubfoot pathogenesis: the possible role of extracellular matrix proteins[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(3): 769-778.
- [12] LEWIS E B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*[J]. *Nature*, 1978, 276(5688): 565-570.
- [13] KONDO M, MATSUO M, IGARASHI K, et al. De novo transcription of multiple Hox cluster genes takes place simultaneously in early *Xenopus tropicalis* embryos[J]. *Biol Open*, 2019, 8(3): bio038422.
- [14] WOLTERING J M, HOLZEM M, MEYER A. Lissamphibian limbs and the origins of tetrapod hox domains[J]. *Dev Biol*, 2019, 456(2): 138-144.
- [15] WANG J, CUI Y Z, XING K X, et al. Generation and characterization of a human iPSC line derived from congenital clubfoot amniotic fluid cells[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 43: 101712.
- [16] WANG Y H. Relationship between HOX gene and pediatric congenital clubfoot[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4861-4865.
- [17] ALVARADO D M, MCCALL K, HECHT J T, et al. Deletions of 5' HOXC genes are associated with lower extremity malformations, including clubfoot and vertical talus[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(4): 250-255.
- [18] LI J C, WU J P, LIU Y H, et al. HOXA9 rs3801776 G>A polymorphism increases congenital talipes equinovarus risk in a Chinese population[J]. *J Gene Med*, 2019, 21(10): e3119.
- [19] CAO D H, JIN C L, REN M H, et al. The expression of Gli3, regulated by HOXD13, may play a role in idiopathic congenital talipes equinovarus[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2009, 10: 142.
- [20] HONG Q, LI X D, XIE P, et al. All-trans-retinoic acid suppresses rat embryo hindlimb bud mesenchymal chondrogenesis by modulating HoxD9 expression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3900-3911.
- [21] NAOMI R, RIDZUAN P M, BAHARI H. Current insights into collagen type I[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(16): 2642.
- [22] NIXON T R W, ALEXANDER P, RICHARDS A, et al. Homozygous type IX collagen variants (COL9A1, COL9A2, and COL9A3) causing recessive stickler syndrome-expanding the phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(8): 1498-1506.
- [23] HUANG R B, ZHOU H, MA C L, et al. Whole exome sequencing improves genetic diagnosis of fetal clubfoot[J]. *Hum Genet*, 2023, 142(3): 407-418.
- [24] WANG N Q, ZHANG J C, LV H X, et al. Regulation of COL1A2, AKT3 genes, and related signaling pathway in the pathology of congenital talipes equinovarus[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 890109.
- [25] ZHAO J W, CAI F, LIU P, et al. Gene environment interactions between the COL9A1 gene and maternal drinking of alcohol contribute to the risk of congenital talipes equinovarus[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(1): 48-54.
- [26] 王正东,王鑫宇,颜南,等.单纯性马蹄内翻足模型鼠足踝部组织中Col9a1基因表达的研究[J]. *沈阳医学院学报*, 2016, 18(6): 426-429.
- [27] RAIKWAR A, SINGH A, MAHDI A A, et al. Assessment of the COL9A1 single nucleotide polymorphism with severity of clubfoot in a paediatric population along with their biological mothers[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2022, 35: 102064.
- [28] KHAN S F, DAMERELL V, OMAR R, et al. The roles and regulation of TBX3 in development and disease[J]. *Gene*, 2020, 726: 144223.

- [29] HELMBACHER F, STRICKER S. Tissue cross talks governing limb muscle development and regeneration[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 104: 14-30.
- [30] MOREL G, DUHAMEL C, BOUSSION S, et al. Mandibular-pelvic-patellar syndrome is a novel PITX1-related disorder due to alteration of PITX1 transactivation ability[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(9): 1499-1506.
- [31] 任舒月, 麻宏伟, 姜俊, 等. 先天性马蹄内翻足与PAX5、PAX6和TBX3基因传递不平衡研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2004, 25(5): 444-447.
- [32] LI P, LAN W L, LI J Y, et al. Identification and functional evaluation of a novel TBX4 mutation underlies small patella syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2075.
- [33] LU W, BACINO C A, RICHARDS B S, et al. Studies of TBX4 and chromosome 17q23.1q23.2: an uncommon cause of nonsyndromic clubfoot[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(7): 1620-1627.
- [34] PETERSON J F, GHALOUL-GONZALEZ L, MADAN-KHETARPAL S, et al. Familial microduplication of 17q23.1-q23.2 involving TBX4 is associated with congenital clubfoot and reduced penetrance in females[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(2): 364-369.
- [35] ROUCO R, BOMPADRE O, RAUSEO A, et al. Cell-specific alterations in Pitx1 regulatory landscape activation caused by the loss of a single enhancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7235.
- [36] van BOSSE H J P. Challenging clubfeet: the arthrogryptic clubfoot and the complex clubfoot[J]. *J Child Orthop*, 2019, 13(3): 271-281.
- [37] ISAACS H, HANDELSMAN J E, BADENHORST M, et al. The muscles in club foot—a histological histochemical and electron microscopic study[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1977, 59-B(4): 465-472.
- [38] IPPOLITO E, GORGOLINI G. Clubfoot pathology in fetus and pathogenesis. A new pathogenetic theory based on pathology, imaging findings and biomechanics—a narrative review[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1095.
- [39] van de LOCHT M, BORSBOOM T C, WINTER J M, et al. Troponin variants in congenital myopathies: how they affect skeletal muscle mechanics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9187.
- [40] LI J C, ZHU G H, KANG X P, et al. Association between TPM1 gene polymorphisms and idiopathic congenital talipes equinovarus risk in a Chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(5): 355-360.
- [41] PANDEY V, CHATURVEDI P, GEHLOT H, et al. Analysis OF C677T polymorphism in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene as a risk factor for congenital talipes equinovarus (CTEV)[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2021, 15: 33-36.
- [42] 徐晨晨, 刘振江. 基于RNA测序技术的先天性马蹄内翻足转录组学研究[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(6): 431-435.
- [43] WEIN M, HUELTER-HASSLER D, NELSON K, et al. Differential osteopontin expression in human osteoblasts derived from iliac crest and alveolar bone and its role in early stages of angiogenesis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(1): 105-117.
- [44] 张真翔, 陈曦, 王谦. 缺氧诱导因子1-血管内皮生长因子-Notch信号通路参与马蹄内翻足畸形的发生机制[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2022, 40(1): 62-66.
- [45] 李汾杰, 陈曦, 李洋杰, 等. Wnt/β-catenin信号通路参与马蹄内翻足畸形形成的研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2021, 39(5): 575-578.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 张旭升, 周明旺, 柳海平, 等. 先天性马蹄内翻足的遗传相关基因研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(7): 42-48.

Cite this article as: ZHANG X S, ZHOU M W, LIU H P, et al. Research progress on genetic-related genes of congenital clubfoot[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(7): 42-48.