

- 7 Siu King Cheung C, Tak Keung Lee W, Kit Tse Y, et al. Abnormal peri-pubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients [J]. Spine, 2003,28:2152-2157.
- 8 Zhu F, Qiu Y, Yeung HY, et al. Histomorphometric study of the spinal growth plates in idiopathic scoliosis and congenital scoliosis[J]. Pediatr Int, 2006,48:591-598.
- 9 Kouwenhoven JW, Vincken KL, Bartels LW, et al. Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal spine [J]. Spine, 2006,31:1467-1472.
- 10 徐宏光, 邱贵兴, 王以朋, 等. 青少年特发性脊柱侧凸椎体软骨终板核心蛋白和细胞因子的变化 [J]. 中华骨科杂志, 2005,25:725-730.
- 11 Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? [J]. Spine, 1997,22:1716-1721.
- 12 Moreau A, Wang DS, Forget S, et al. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2004,29:1772-1781.
- 13 Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo [J]. J Pineal Res, 2007,42:231-239.
- 14 Yarom R, Robin GC. Studies on spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis [J]. Spine, 1979,4:12-21.
- 15 Lowe T, Lawellin D, Smith D, et al. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis: do the levels correlate with curve progression and severity? [J]. Spine, 2002, 32:2703-10.
- 16 Qiu Y, Sun X, Qiu X, et al. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2007,32:2703-2710.
- 17 Proter RW. Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies [J]. Spine, 2000, 25:1360-136
- 18 Chu WC, Man GC, Lam WW, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2008,33:673-680.
- 19 Kimiskidis VK, Potoupnis M, Papagiannopoulos SK, et al. Idiopathic scoliosis: a transcranial magnetic stimulation study [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007,7:155-160.
- 20 Liu T, Chu WC, Young G, et al. MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: Neurological manifestation of a systemic disease[C]. J Magn Reson Imaging, 2008.
- 21 林琦, 吴志宏, 刘勇, 等. 特发性脊柱侧凸患者椎间盘中 I、II 型胶原基因 mRNA 的表达 [J]. 中华外科杂志, 2004,42:1268-1269.
- 22 朱锋, 邱勇, 郑伟娟, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者椎间盘纤维环胶原的分布及其意义 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004,14:233-236.

先天性马蹄内翻足的相关基因研究

吴信歆 马瑞雪

先天性马蹄内翻足 (Idiopathic Talipes Equinovarus) 是一种常见的严重影响足的形态与功能的先天性畸形, 包括前足内收、跟骨内翻及踝关节马蹄。目前认为, 先天性马蹄内翻足的发生是遗传与环境因素共同作用的结果。流行病学调查研究提示, 遗传因素在先天性马蹄内翻足的发病中起重要作用。本病的发病率就性别、种族而言, 差异较显著, 男女之比为 2.5:1, 并且随着患病亲属的增加而增加。先天性马蹄内翻足的遗传方式属于多基因遗传, 不同种族患病率不同, 如中国人患病率为 0.39‰, 高加索人为 1.2‰, 波利尼西亚为 6.8‰。马蹄内翻足患者同胞患病几率增加约 30 倍。两位同胞同时患病几率在单卵双生儿中达 32.5%, 而在双卵双生儿中仅 2.9%。以上调查均提示先天性马蹄内翻足的患病率至少部分受到遗传因素的影响。近年来研究认为, 与先天性马蹄内翻足发病相关的基因包括 Hox 基因、TBX 基因、GASP10 基因等。

一、Hox 基因家族

Hox 基因家族是成簇存在的同源异型盒基因。近年来发现, 转录因子 Hox 基因(homeobox genes)可能是先天性马蹄内翻足的相关基因。Hox 基因具有一段长约 180 bp 的同源序列, 它所编码的 60 个氨基酸构成螺旋-转角-螺旋结构的同源结构域, 作为转录调控因子发挥作用。Hox 基因在肢体发生中的基本作用是: ①调节软骨细胞增殖分化的速率和时机; ②调节未分化间充质的增殖; ③参与软骨充质凝成原基; ④参与软骨细胞的组建。

人类和鼠的 Hox 基因家族含有 39 个基因, 分成四簇, 分别为 Hox a、Hox b、Hox c 和 Hox d。此四簇分别位于人类第 7、17、12、2 号染色体的特定区域上, 每一簇含有 7~11 个基因。大量动物实验证实, Hox 基因是脊椎动物胚胎发育及器官形成的主要调控基因, 在转录及翻译的不同阶段行使特定的表达调控, 其功能改变直接影响发育, 因此, 很可能是人类先天性畸形的候选基因。到目前为止, 共有 3 种

人类先天性畸形综合征与 Hox 基因有关:人类多指(趾)、并指(趾)畸形与 Hox D13 丙氨酸密码子的扩增相关,人类手足生殖器综合征与 Hox A13 的单一核苷酸替换相关,人类单指(趾)和生殖器异常综合征与 Hox D 簇杂合性丢失相关。

Hox 基因调节神经、肌肉、骨和血管形成等肢体形成的各个方面,因此可以推测先天性马蹄内翻足的发生是由于肢体发育过程中 Hox 基因调控异常导致胚胎发育缺陷所致。国内王大佳等^[1]通过对 Hox 基因 D 簇内选择微卫星 DNA 标记 Hox 4 E_p,应用聚合酶链反应技术扩增微卫星片断,聚丙烯酰胺凝胶电泳对 32 个先天性马蹄内翻足核心家系的 96 名成员进行基因型分析,并进行传递连锁不平衡检验,证明了人类先天性马蹄内翻足与 Hox D 基因位点有关,Hox D 基因可能是先天性马蹄内翻足的易感基因。

目前公认的作用机制如下:首先,Hox 基因异常导致足肌肉去神经支配,产生肌肉营养不良,或者小腿肌肉的肌纤维类型和数量发生改变,使发生畸形。其次,Hox 基因异常影响骨骼的发育,使骨化沟发育紊乱,软骨通道相对骨化中心来说数量较多,导致距骨骨化中心相对较小且偏位。同时跗骨骨化延迟,出现畸形。另外,Hox 基因异常使血管发育缺陷,发生缺血或血栓形成导致缺氧,影响肢芽的形成而产生畸形。研究发现,Hox D 基因表达于整个胚胎期和新生儿期,实验也证明,Hox d 9 不仅调节正常关节的早期形成,而且参与出生后关节疾病的病理过程。因此,Hox 基因不仅在胚胎形成过程中调节下肢发育,导致先天性马蹄内翻足畸形,而且在出生以后继续表达,使相继出现病理改变并逐渐加重,这就可以解释为什么临床上先天性马蹄内翻足患儿如不施行治疗干预,症状会持续进行性加重或已经得到治疗的患儿存在复发风险的问题。

二、TBX 基因

TBX 基因是一个进化上高度保守的基因家族,编码含有特征性 DNA 结合域(T-box domain)的转录因子。目前发现 TBX 基因与胚胎发育的时空表达模式有关,其中与脊椎动物肢体发育有关的包括 TBX-2、TBX-3、TBX-4、TBX-5。TBX-4 在胚胎肢芽的发育过程中表达,TBX-5 则在鸡胚翅芽的发育过程中表达。这些基因的表达与特定肢体部位有明显关联,TBX-2 与 TBX-3 都在鸡胚肢芽和翅芽的发育中有表达,以上基因的异常表达或缺失将导致相应肢体部位发育畸形。Davenport 等^[2]曾建立纯合性

TBX-3 基因突变鼠模型,结果导致鼠肢体发育畸形。

近年来,越来越多的研究表明,人 TBX-3 基因突变导致的尺骨乳腺综合征均伴有肢体发育畸形^[3],这些实例进一步证实了 TBX 系列基因与人类肢体畸形的发生有关。因此,先天性马蹄内翻足的发生也可能是肢体发育过程中 TBX 基因调控异常所致。国内任舒月等^[4]利用我国的病源优势,收集先天性马蹄内翻足家系进行 TBX-3 基因的相关性研究,TBX-3 基因所在的染色体区域 12 q 24 内选择一个微卫星 DNA 标记 D128378,进行 TDT 分析。结果显示,先天性马蹄内翻足与 D128378 遗传标记位点的第 3 个等位基因存在传递不平衡,因此提示其与 TBX-3 基因所在的染色体区域 12 q 24 有关联,TBX-3 基因可能是先天性马蹄内翻足的易感基因。

三、CASP 基因

CASP 8 和 CASP 10 基因同属于介导细胞凋亡的信号转导蛋白-半胱氨酸蛋白酶家族,被激活的 CASP 8 和 CASP 3 基因可导致蛋白酶水解底物以及 DNA 的降解,从而达到使细胞凋亡的目的。而 CASP 10 具有和 CASP 8 极高的同源性,都拥有死亡效应结构域(death-effector domains)。研究表明,在胚胎发育过程中,凋亡与分化同样重要,不符合发育过程的过度凋亡或凋亡不足都会导致胚胎死亡、妊娠终止及畸形。Irani(1963 年)和 Shapiro(1979 年)等对马蹄内翻足的胎儿进行解剖研究,发现距骨骨化中心比正常小,头和颈生长受阻。Smith(1983 年)等进而认为距骨畸形是距骨软骨基质发育异常的结果。在人类马蹄内翻足中,踝关节缺少背屈和外旋被认为是距骨旋转和形态不良所致的原发畸形。在胚胎发育期间,脊柱的发育受脊索和神经管诱导作用影响,若该过程受干扰,可引起神经板或神经沟的发育停滞或延迟而形成脊柱裂。透射电镜观察到小腿和足的软骨及肌肉细胞中有变性、凋亡现象,线粒体嵴缺失甚至空泡化。Amy L 等^[5]对先天性马蹄内翻足家系进行 CASP 8、CASP 10 基因的相关性研究,对 CASP 10 基因所在的染色体区域 2 q 31-33 内选择 2 个微卫星 DNA 标记 rs1804650 和 rs3731713 进行分析。结果提示与 CASP 10 基因所在的染色体区域 2q33 有关联,认为先天性马蹄内翻足可能与细胞过度凋亡有关。

参 考 文 献

- 1 王大佳,马瑞雪,陈 秋,等先天性马蹄内翻足与 HoxD 基因传
(下转第 14 页)

截骨,治疗 17 例 21 个后足高弓内翻足,平均随访时间为 20.8 个月。其中 17 足有负重位的 X 线测量资料,显示前足内收平均减少 9.6°,平均减少足纵弓高度的 13%,包括前足 9.1°和后足 10.6°。该作者认为采取跟骨侧方升高滑移截骨和第一跖骨或多个跖骨基底闭合楔形截骨治疗有症状的后足高弓内翻足,不仅能够有效的减少足纵弓,改善踝关节稳定而不牺牲其功能活动,还能解除患足疼痛和跖侧完全负重。

在足跖侧软组织松解的基础上,采取足跖骨“V”形截骨术治疗高弓足,既能使足弓降低接近正常,又不影响足的发育,同时还可矫正前足内收、内旋畸形^[13],因此,该手术适用于年幼儿童高弓足,特别是儿童特发性高弓足的治疗。与中跖骨楔形截骨术相比较,Japas V 形跖骨截骨不仅不会出现足变短和相对增宽的改变,还可使足相对延长。本组治疗结果,特别是经手术前后测量 X 线片 5 个角度的变化,证实本手术矫形效果确实可靠,患足的生长发育也未受明显影响,且跖骨截骨均于 6~8 周内实现骨性愈合,因此,作者认为跖骨“V”形截骨术是治疗年龄 6 岁左右的非进展型高弓足的理想方法。对于合并跟骨内翻者,应同时进行 Dwyer 外侧闭合性跟骨截骨术或跟骨外移截骨,能获得更为满意的治疗结果。

参 考 文 献

- 1 Vincent S, Mosca. The cavus foot [J]. J Pediatr Orthop, 2001,21:423.
- 2 Watannabe R. Metatarsal osteotomy for cavus foot [J]. Clin Orthop, 1990,252:217.
- 3 Japas LM. Surgical treatment of pes cavus by tarsal V-osteotomy [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1968,50:927.
- 4 Dwyer FC. The present status of the problem of pes cavus [J]. Clin Orthop, 1975,106:254.
- 5 Tachdjian MO. Pediatric Orthopedics. Philadelphia [M]. WB Saunders Company, 1990,2691.
- 6 Mccluskey WP. The cavovarus foot deformity [J]. Clin Orthop, 1989,247:27.
- 7 Brewerton DA, Sandifer PH, Sweetnam DR. Idiopathic pes cavus [J]. Br Med J, 1963, 1:659.
- 8 Sherman FC, Westin GW. Planter release in the correction of deformity of foot in children [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1981, 63:1382.
- 9 Ian. J, Alexander, M.D. Assessment and management of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease [J]. Clin Orthop, 1989, 246:273.
- 10 Jones R. An operation for paralytic calcaneocavus [J]. Am J Orthop Surg, 1998,5:731.
- 11 Tullis BL, Mendicino RW, Catanzariti AR, et al. The Cole midfoot osteotomy: a retrospective review of 11 procedures in 8 patients [J]. J Foot Ankle Surg, 2004,43(3):160-165.
- 12 Sammarco GJ, Taylor R. Cavovarus foot treated with combined calcaneus and metatarsal osteotomies [J]. Foot Ankle Int, 2001,22(1):19-30.
- 13 赫荣国,顾章平,王燕. 跖侧软组织松解和跖骨 V 形截骨治疗高弓足 [J]. 中华小儿外科杂志, 2002, 23(5): 534.
- 1 Vincent S, Mosca. The cavus foot [J]. J Pediatr Orthop, 2003, 24(4):12-14.
- 2 Davenport TG, Jerome-Majewska LA, et al. Mammary-gland, 因传递连锁不平衡研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(4):12-14.
- 2 Davenport TG, Jerome-Majewska LA, et al. Mammary-gland, limb and yolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene mutated in human ulnar mammary syndrome [J]. Development, 2003, 130(10):2263-2273.
- 3 Loydie A, Jerome-Majewska, Gerard P, et al. Tbx3, the Ulnar-Mammary Syndrome Gene, and Tbx2 Interact in Mammary Gland Development Through a p19Arf/p53-Independent Pathway [J]. Developmental Dynamics, 2005, 234:922-933.
- 4 任舒月, 麻宏伟, 姜俊. 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):34-36.
- 5 Amy L. Heck, BS, Molly S. Bray, PhD, Allison Scott, MD. Variation in CASP10 Gene Is Associated With Idiopathic Talipes Equinovarus [J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(5): 221-223.

(上接第 7 页)


递连锁不平衡研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(4):12-14.

- 2 Davenport TG, Jerome-Majewska LA, et al. Mammary-gland, 因传递连锁不平衡研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(4):12-14.
- 2 Davenport TG, Jerome-Majewska LA, et al. Mammary-gland, limb and yolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene mutated in human ulnar mammary syndrome [J]. Development, 2003, 130(10):2263-2273.
- 3 Loydie A, Jerome-Majewska, Gerard P, et al. Tbx3, the

Ulnar-Mammary Syndrome Gene, and Tbx2 Interact in Mammary Gland Development Through a p19Arf/p53-Independent Pathway [J]. Developmental Dynamics, 2005, 234:922-933.

- 4 任舒月, 麻宏伟, 姜俊. 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):34-36.
- 5 Amy L. Heck, BS, Molly S. Bray, PhD, Allison Scott, MD. Variation in CASP10 Gene Is Associated With Idiopathic Talipes Equinovarus [J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(5): 221-223.

先天性马蹄内翻足的相关基因研究

作者：[吴信歆](#)，[马瑞雪](#)
作者单位：[复旦大学附属儿科医院, 上海, 200032](#)
刊名：[临床小儿外科杂志](#) 
英文刊名：[JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY](#)
年，卷(期)：2008，7(2)
被引用次数：1次

参考文献(6条)

1. [Amy L. Heck; Molly S. Bray; Allisen Scott](#) [Variation in CASP10 Gene Is Associated With Idiopathic Talipes Equinovarus](#) 2005(05)
2. [任舒月; 麻宏伟; 姜俊](#) [先天性马蹄内翻足与PAX5、PAX6和TBX3基因传递不平衡研究](#)[期刊论文]-[中华小儿外科杂志](#) 2004(05)
3. [Loydie A; Jerome-Majewska; Gerard P](#) [Tbx3, the Ulnar-Mammary Syndrome Gene, and Thx2 Interact in Mammary Gland Development Through a p19Arf/p53-Independent Pathway](#) 2005(4)
4. [Davenport TG; Jerome-Majewska LA](#) [Mammary gland, limb and yolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene mutated in human ulnar mammary syndrome](#) 2003(10)
5. [Davenport TG; Jerome-Majewska LA](#) [Mammary gland, 因传递连锁不平衡研究](#) 2003(04)
6. [王大佳; 马瑞雪; 陈秋](#) [先天性马蹄内翻足与HoxD基因传递连锁不平衡研究](#)[期刊论文]-[中华小儿外科杂志](#) 2003(04)

引证文献(1条)

1. [付秀信](#) [胫前肌延长外移治疗先天性马蹄内翻足31例分析](#)[期刊论文]-[中国误诊学杂志](#) 2009(17)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200802003.aspx

授权使用：黔南民族师范学院(gnnzsfxy)，授权号：9f2b8443-8cab-40ff-bd2f-9ed4009303ab

下载时间：2011年4月29日