

## ·专题·马蹄内翻足·

## 先天性马蹄内翻足致病基因及遗传因素的研究进展



全文二维码



开放科学码

卢冠锦<sup>1</sup> 李盛华<sup>2</sup> 周明旺<sup>2</sup> 吉 星<sup>2</sup>  
陈彦同<sup>1</sup> 王鹏志<sup>1</sup> 李 毅<sup>1</sup> 岳百川<sup>1</sup>

**【摘要】** 先天性马蹄内翻足(congenital talipes equinovarus, CTEV)临床常见,是严重危害小儿健康的先天性足部畸形,笔者将先天性马蹄内翻足发病相关的致病基因及遗传因素进行综述,以期为广大医疗工作者提供治疗新思路。

**【关键词】** 马蹄足畸形/病因学; 基因; 遗传因素

**【中图分类号】** R726.8 R681.8 R682.1<sup>+</sup>6 R393

**Research advances in pathogenic genes and hereditary factors of congenital talipes equinovarus.** Lu Guanjin<sup>1</sup>, Li Shenghua<sup>2</sup>, Zhou Mingwang<sup>2</sup>, Ji Xing<sup>2</sup>, Chen Yantong<sup>1</sup>, Wang Pengzhi<sup>1</sup>, Li Yi<sup>1</sup>, Yue Baichuan<sup>1</sup>. 1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China. Corresponding author: Li Shenghua, Email: lishenghua0619@126.com

**【Abstract】** Congenital talipes equinovarus (CTEV) is a common congenital foot deformity with serious consequences for children's health. Long-term follow-ups reveal that CTEV children are affected by different factors after treatment. The lack of knowledge about its inheritance and pathogenic genes is of great relevance. The authors reviews the relevant pathogenic genes and hereditary factors related to the onset of congenital clubfoot so as to provide new ideas for researches and treatments.

**【Key words】** Equinus Deformity/ET; Genes; Hereditary Factors

先天性马蹄内翻足(congenital talipes equinovarus, CTEV)是目前儿童骨科领域最常见的先天性四肢畸形,发病率为0.1%~0.4%<sup>[1,2]</sup>。当前,国内外学者对该病的发病机制提出了不同的观点,HOX基因等多个基因的突变被证明与先天性马蹄内翻足具有较大相关性,但影响CTEV发病的关键机制还有待进一步研究<sup>[3-5]</sup>。现将近年来国内外有关CTEV致病基因及遗传因素的研究进行综述。

一、先天性马蹄内翻足的基因及遗传学机制研究

基因及遗传学机制早已被证明在CTEV的发病中有重要作用。研究证明,CTEV的遗传模式是在

多基因、多因素影响下产生的,但至今影响CTEV发病的关键机制仍没有足够确切的证据<sup>[6,7]</sup>。针对CTEV的分子生物学发病机制,国内外学者做出了许多种不同的假设,研究认为携带HOX基因家族、PITX1-TBX4途径、COL1A1基因和COL9A1基因、肌肉收缩基因和骨畸形发育不良硫酸盐转移因子(DTDST)基因、Filamin B蛋白、RBM10基因会增加CTEV发病的风险。

## 二、HOX基因家族

HOX基因家族包括39个基因,包含4个基因簇,在机体发育、细胞代谢、细胞分化中发挥重要作用。其中,骨骼细胞的生长与HOX基因家族的多个基因型有着密切的关联。研究显示,HOX基因不仅在胚胎发育期对骨骼的生成和修复发挥着关键作用,同时HOX基因的表达在成年骨骼中也得到广泛维持<sup>[8]</sup>。骨组织由胚胎中胚层经过分化发育而成,而HOXA10在前体细胞中胚层参与表达,同时与HOXD11等同源基因相互协同作用促进中胚层发育,从而对骨发生产生积极影响<sup>[9]</sup>。有研究者通过

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.006

**基金项目:**1. 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)-国家中医药领军人才支持计划(编号:国中医药人教[2018]12号); 2. 全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(编号:甘卫中医函[2020]203号)

**作者单位:**1. 甘肃中医药大学(甘肃省兰州市,730000); 2. 甘肃省中医院(甘肃省兰州市,730050)

**通信作者:**李盛华, Email: lishenghua0619@126.com

生成一个 *HOX11* 的等位基因并在成年期诱导基因缺失,导致成骨细胞无法成熟,从而证明了 *HOX11* 基因在骨骼形态的稳定中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。目前 CTEV 发病基因的相关性研究中,*HOX* 基因与 CTEV 发病相关性取得了较为深入的研究进展。有学者指出,调节肌肉和肌腱发育中细胞凋亡的 *CASP3* 与 *HOX* 基因相互作用,会导致肢体肌肉的发育过程被破坏,最终导致先天性马蹄内翻足,而 *CASP3* 的个体变异则不能引起马蹄内翻足<sup>[11]</sup>。也有研究者通过基因分型测定 *HOXA9* rs3801776 G > A 多态性与 CTEV 的关联性,对结果进行分层分析后发现,无论单侧还是双侧患者,其 *HOXA9* rs3801776 G > A 基因多态性与 CTEV 敏感性之间存在显著关联性<sup>[12]</sup>。这些研究证明了 *HOX* 基因是 CTEV 的易感基因,但其与 CTEV 发病的关联程度及因果关系还需进一步验证。

### 三、PITX1-TBX4 途径

*PITX1* 是与肢体发育和二倍体均相关的同源域转录因子。有学者发现,*PITX1* 基因突变会引起下肢畸形,其中包括 CTEV<sup>[13]</sup>。Gurnett 等<sup>[14]</sup>发现,转录因子 *PITX1* 基因的错义突变 *PITX1* E130K 位于高度保守的同源域中,降低了 *PITX1* 激活萤光素酶报道分子的能力,从而对转录表现出一种负效应。在 *PITX1* E130K 突变的前提下,Alvarado 等<sup>[15]</sup>研究者假设 *PITX1* 单倍体不足也可能引起 CTEV,通过拷贝数分析,在 CTEV 患者中鉴定了有关 *PITX1* 的 241 kb 染色体 5q31 微缺失,表明 *PITX1* 单倍体不足可能导致 CTEV 发病。而 Alvarado 等在 2010 年的研究中发现,染色体 17q23.1q23.2q 区包含 T-box 转录因子 *TBX4*,而该染色体 17q23.1q23.2q 微复制是家族孤立性马蹄内翻足的原因之一<sup>[16]</sup>。

### 四、COL1A1 基因和 COL9A1 基因

I 型胶原是骨、韧带和肌腱等间质组织的主要组成成分,其组成链之一的  $\alpha 1$  链由 *COL1A1* 基因负责编码。IX 型胶原是透明软骨中的主要成分,其  $\alpha 1$  链则由 *COL9A1* 基因进行编码。有学者研究发现,*COL1A1* 基因与骨骼发育异常疾病的发生高度相关<sup>[17]</sup>。刘丽英等<sup>[18]</sup>第一次将 CTEV 的易感基因定位在 6q12-13 区域,而该区域的已知基因是 *COL9A1* 基因,并通过研究 *COL9A1* 基因中的 2 个 SNP 发现了 *COL9A1* 基因与足部发育异常的关联。有学者通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性对 *COL9A1* rs1135056、rs35470562 和 rs592121 进行基因分型,并认为 *COL9A1* 基因多态性与中国人群

CTEV 的发病存在关联性<sup>[19]</sup>。*COL1A1* 基因和 *COL9A1* 基因作为 CTEV 的可能易感基因,其具体的遗传机制有待进一步探究。

### 五、肌肉收缩基因

肌肉发育不全与肌肉收缩都是 CTEV 的特征性表现。有研究表明影响肌肉发育的基因变异是 CTEV 发病的危险因素,而影响肌肉收缩的基因突变则会导致某些先天性畸形<sup>[20]</sup>。肌球蛋白(tropomyosin, TPM)在横纹肌中属于结合肌钙蛋白复合物,并控制肌球蛋白头与肌动蛋白通路。其中 TPM3 中的 TPM3.12 点突变被证明与骨骼肌的病变有关<sup>[21]</sup>。一项关于成年兔骨骼肌肌球蛋白的研究也观察到,骨骼肌蛋白与 TPM 肌球蛋白具有牢固的粘合性,进一步证明了肌球蛋白基因与骨骼发育的关联<sup>[22]</sup>。Weymouth 等<sup>[23]</sup>通过动物实验研究证明 TPM2 的表达增加可能会产生肌动蛋白抑制作用,从而限制肌肉收缩和足部运动,而肌肉功能的受限可能导致 CTEV。

### 六、Filamin B 蛋白

Filamin B 蛋白是一种肌动蛋白结合蛋白,通过交联肌动蛋白的细胞骨架使其成为一种动态结构。目前在关于 Filamin B 蛋白的研究中,我们发现 Filamin B 中的致病性突变只引起骨骼畸形<sup>[24]</sup>。在其致病性突变中,已有研究显示 M633V、Y732C 和 D1573Y 这三个错义突变影响了 Filamin B 蛋白的表达水平,导致细胞质的局灶性聚集,进而破坏了动态的细胞骨架引起骨骼畸形<sup>[25]</sup>。有研究者认为,FLNB 的功能性突变可能是由 TGF- $\beta$  信号通路抑制功能丧失引起,而 TGF- $\beta$  的信号传导与 refilin 家族蛋白存在相关性,提出了采用 filamin-B-refilin 轴作为骨骼发育的调节因子,为 CTEV 发病机制提供了新的研究途径<sup>[26]</sup>。

### 七、RBM10 蛋白

RBM10 是大多数人类及动物细胞中参与表达的 RNA 结合基序蛋白,其功能缺失突变已经被证实能够引起 TARP 综合征<sup>[27]</sup>。TARP 综合征是一种患儿异常发育综合征,其症状表现包括睑裂、房间隔缺损,此外远端肢体的缺损或畸形也被证明是 TARP 可能的临床表现<sup>[28]</sup>。目前有关 RBM10 的研究越来越多,并可能是未来针对先天性发育异常疾病研究的一个突破口,但对其功能以及其对疾病进展调控的认识仍然不清晰,因此对 RBM10 结构及作用机制的更深入研究将十分重要。

### 八、骨畸形发育不良硫酸盐转移因子(DTDST)

## 基因

骨畸形发育不良硫酸盐转移因子 (diastrophic dysplasia sulfate transporter, *DTDST*) 基因是一种在身体的多个组织中参与表达的硫酸盐转运蛋白, *DTDST* cDNA 翻译后会形成一种含氨基酸蛋白。当其出现突变时,会导致软骨蛋白多糖的亚硫酸化和软骨结构的异常改变。有学者<sup>[29]</sup>通过 *DTDST* 基因测序和硫酸盐吸收测定,发现 *DTDST* 基因突变患者对硫酸盐的吸收能力下降。结果表明,CTEV 的发病与 *DTDST* 基因突变具有相关性,但不具有唯一性<sup>[30]</sup>。

## 九、T-box (*TBX*) 基因

*TBX* 基因被认为是动物心脏、乳腺、四肢等多种结构组织在胚胎发育过程中的关键调节器<sup>[31,32]</sup>。*TBX* 相关基因如 *TBX3*、*TBX4*、*TBX5* 等突变会导致相关结构发生畸形,有学者通过小鼠实验模型发现小鼠 5 号染色体中的一个遗传片段包含 *TBX3* 基因,而 *TBX3* 的血清表达水平随着关节炎严重程度的加重而升高,表明了 *TBX3* 基因与关节炎的发生具有重要的相关性<sup>[33]</sup>。也有研究者对 *TBX3* 进行了序列分析,显示了新的突变,而这种突变会导致外显子发生转码,与一些肢体缺陷也存在相关性<sup>[34]</sup>。*TBX4* 基因是人类肺部、骨盆和下肢器官发育的重要转录因子,研究发现爪蟾胚胎中 CRISPR/Cas9 介导的 *TBX* 缺失对其腿的发育具有限制作用<sup>[35]</sup>。有学者通过利用组蛋白乙酰转移酶 *KAT2A* 和 *KAT2B* 对 *TBX5* 进行乙酰化,发现了 *TBX5* 对 *KAT2A* 和 *KAT2B* 的调节及其对心脏和四肢发育有重要影响<sup>[36]</sup>。

## 十、CASP 基因

*CASP8* 与 *CASP10* 基因均属于可以介导细胞凋亡的半胱氨酸蛋白酶基因,研究表明 *CASP* 基因通过介导细胞凋亡对胚胎的发育进行调节,以维持胚胎的正常发育<sup>[37]</sup>。有学者认为 *CASP8* 是细胞凋亡的分子开关,其研究发现小鼠中的 *CASP8* 缺乏会引起胚胎凋亡,而通过删除 *RIPK3* 和 *MLKL* 可以改变这一状况,表明 *CASP8* 在控制细胞凋亡中起作用<sup>[38]</sup>。此外,一项关于 *CASP8* 突变与肌肉骨骼损伤的研究认为,*CASP8* 凋亡途径在肌肉骨骼损伤的潜在发病机制中具有重要的生物学意义<sup>[39]</sup>。有研究对 CTEV 发病的相关基因家族进行分析发现,染色体区域 2q31-33 中的缺失与 CTEV 发病相关,而对该区域的基因进行分型分析发现,*CASP10* 变异的主要等位基因与 CTEV 发病呈正相关<sup>[40]</sup>。

## 十一、生长分化因子-5 (growth differentiation factor-5, *GDF5*) 基因

*GDF5* 基因又被称为软骨形态发生蛋白,其在胚胎发育、调节骨髓分化以及促进肢体发育过程中均发挥着重要的作用<sup>[41]</sup>。*GDF5* 基因对关节、软骨细胞的调控已经被证实。有研究提出,*GDF5* 基因在损伤后组织的重塑和修复中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。另有学者提出可以利用 *GDF5* 与一些骨关节疾病之间的遗传关联,采用 3D 打印进行功能重建与修复,通过基因研究来治疗相关遗传性疾病<sup>[43]</sup>。

## 十二、小结

随着 CTEV 的致病基因及遗传学机制研究不断深入,目前已经有多种致病基因及遗传因素被证明与 CTEV 的发病有着密切的联系。虽然目前还没有充足的证据可以确定影响 CTEV 发病的关键机制,但相信随着科技手段的不断进步,对 CTEV 的致病基因及遗传学机制的认识会更加明确,将有助于 CTEV 等先天性发育异常疾病的诊断和预防,并为合适和及时的治疗干预提供更好的指导。

## 参考文献

- O'Shea, Ryan M, Sabatini CS. What is new in idiopathic clubfoot? [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2016, 9(4): 470-477. DOI:10.1007/s12178-016-9375-2.
- Anipole OA, Adegbehingbe OO, Ayoola O. Confirmation of tenotomy healing at 3 weeks using the Ponseti protocol [J]. J Foot Ankle Surg, 2020, 59(3): 529-534. DOI:10.1053/j.jfas.2019.08.033.
- Sun JX, Yang ZY, Xie LM, et al. TAZ and myostatin involved in muscle atrophy of congenital neurogenic clubfoot [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(16): 2238-2246. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i16.2238.
- Sadler B, Gurnett CA. The genetics of isolated and syndromic clubfoot [J]. J Child Orthop, 2019, 13(3): 238-244. DOI: 10.1302/1863-2548.13.190063.
- Bacino CA. Etiopathogenesis of equinovarus foot malformations [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(8): 473-479. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.06.001.
- Yong BC, Xun FX, Zhao LJ, et al. A systematic review of association studies of common variants associated with idiopathic congenital talipes equinovarus (ICTEV) in humans in the past 30 years [J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 896. DOI: 10.1186/s40064-016-2353-8.
- Pavone V, Chisari E, Vescio A, et al. The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: a systematic review



- [J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13 (1) :206. DOI:10.1186/s13018-018-0913-z.
- 8 Rux DR. Hox genes in the adult skeleton; Novel functions beyond embryonic development[J]. *Dev Dyn*, 2017, 246 (4) : 310-317. DOI:10.1002/dvdy.24482.
  - 9 王可, 胡泽兵, 王艺璇, 等. HOXA10 基因在骨发生和骨形成中作用的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (4) : 385-387, 397. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2019.04.020.  
Wang K, Hu ZB, Wang YX, et al. Research advances of the role of HOXA10 gene in bone occurrence and formation[J]. *Acad J Chin PLA Med School*, 2019, 40(4) :385-387, 397. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2019.04.020.
  - 10 Deneen M, Wellik J, Jane Y, et al. Not just for patterning anymore; Hox genes function in skeletal stem cells throughout life[J]. *FASEB J*, 2020, 34 (S1).
  - 11 Wang LL, Fu WN, Li ZG. Research of HOXD13 and FHL1 in idiopathic congenital talipes equinovarus[J]. *Yi chuan*, 2008, 30 (1) : 46-50. DOI: 10.3724/sp.j.1005.2008.00046.
  - 12 Li J, Wu J, Liu Y, et al. HOXA9 rs3801776 G > A polymorphism increases congenital talipes equinovarus risk in a Chinese population [J]. *J Gene Med*, 2019, 21 (10) : e3119. DOI:10.1002/jgm.3119.
  - 13 Klopocki E, Kähler C, Foulds N, et al. Deletions in PITX1 cause a spectrum of lower-limb malformations including mirror-image polydactyly [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20 (6) :705-708. DOI:10.1038/ejhg.2011.264.
  - 14 Gurnett CA, Alaee F, Kruse LM, et al. Asymmetric lower-limb malformations in individuals with homeobox PITX1 gene mutation[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83 (5) :616-622. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.10.004.
  - 15 Alvarado DM, McCall K, Aferol H, et al. Pitx1 haploinsufficiency causes clubfoot in humans and a clubfoot-like phenotype in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (20) : 3943-3952. DOI:10.1093/hmg/ddr313.
  - 16 Alvarado DM, Aferol H, McCall K, et al. Familial isolated clubfoot is associated with recurrent chromosome 17q23.1q23.2 microduplications containing TBX4 [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87 (1) : 154-160. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.06.010.
  - 17 Andersson K, Malmgren B, Åström E, et al. Mutations in COL1A1/A2 and CREB3L1 are associated with oligodontia in osteogenesis imperfecta[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1) :80. DOI:10.1186/s13023-020-01361-4.
  - 18 刘丽英, 金春莲, 蒋丽, 等. COL9A1 基因在单纯性马蹄内翻足中的表达及其多态性分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13 (6) :478-481. DOI: 10.1007/s10570-010-9464-0.
  - Liu LY, Jin CL, Jiang L, et al. Expression and polymorphism analysis of COL9A1 gene in simple clubfoot [J]. *CJCP*, 2011, 13 (6) :478-481. DOI:10.1007/s10570-010-9464-0.
  - 19 Zhao XL, Wang YJ, Wu YL, et al. Role of COL9A1 genetic polymorphisms in development of congenital talipes equinovarus in a Chinese population[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15 (4). DOI:10.4238/gmr15048773.
  - 20 Weymouth KS, Blanton SH, Bamshad MJ, et al. Variants in genes that encode muscle contractile proteins influence risk for isolated clubfoot [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A (9) :2170-2179. DOI:10.1002/ajmg.a.34167.
  - 21 Moraczewska J. Thin filament dysfunctions caused by mutations in tropomyosin Tpm3.12 and Tpm1.1 [J]. *J Muscle Res Cell Moti*, 2020, 41 (1) :39-53. DOI:10.1007/s10974-019-09532-y.
  - 22 Lohmeier-Vogel EM. Biochemical comparison of Tpm11 and Tpm22 tropomyosins from rabbit skeletal muscle [J]. *Biochemistry*, 2016, 55 (9) :1418-1427. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b01140.
  - 23 Weymouth KS, Blanton SH, Powell T, et al. Functional assessment of clubfoot associated HOXA9, TPM1, and TPM2 variants suggests a potential gene regulation mechanism [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474 (7) :1726-1735. DOI:10.1007/s11999-016-4788-1.
  - 24 Xu Q, Wu N, Cui L, et al. Filamin B; The next hotspot in skeletal research? [J]. *J Genet Genomics*, 2017, 44 (7) : 335-342. DOI:10.1016/j.jgg.2017.04.007.
  - 25 Yang H, Zheng Z, Cai H, et al. Three novel missense mutations in the filamin B gene are associated with isolated congenital talipes equinovarus [J]. *Hum Genet*, 2016, 135 (10) :1181-1189. DOI:10.1007/s00439-016-1701-7.
  - 26 Baudier J, Jenkins ZA, Robertson SP. The filamin-B-refilin axis-spatiotemporal regulators of the actin-cytoskeleton in development and disease [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131 (8) : jcs213959. DOI:10.1242/jcs.213959.
  - 27 Loisel JJ, Sutherland LC. RBM10; Harmful or helpful many factors to consider [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (5) :3809-3818. DOI:10.1002/jcb.26644.
  - 28 Kaeppler KE, Stetson RC, Lanpher BC. Infant male with TARP syndrome; Review of clinical features, prognosis, and commonalities with previously reported patients [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (12) :2911-2914. DOI:10.1002/ajmg.a.40645.
  - 29 Wang D, Qin J, Zhao C. Homozygosity for a DTDST mutation in a child with multiple epiphyseal dysplasia [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27 (1-2) :75-80. DOI:10.

- 1515/jpem-2013-0006.
- 30 孔圳,孙永建,常思灵,等.先天性马蹄内翻足的遗传和基因研究新进展[J].中国矫形外科杂志,2013,21(17):1746-1749. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2013.17.11.  
Kong Z, Sun YJ, Chang SL, et al. New advances in the hereditary and gene researches of congenital clubfoot[J]. Orthop J Chin, 2013, 21(17):1746-1749. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2013.17.11.
  - 31 Khan SF, Damerell V, Omar R, et al. The roles and regulation of TBX3 in development and disease[J]. Gene, 2020, 726:144223. DOI:10.1016/j.gene.2019.144223.
  - 32 Oh TJ, Adhikari A, Mohamad T, et al. TBX3 represses TBX2 under the control of the PRC2 complex in skeletal muscle and rhabdomyosarcoma[J]. Oncogenesis, 2019, 8(4):27. DOI:10.1038/s41389-019-0137-z.
  - 33 Sardar S, Kerr A, Vaartjes D, et al. The oncoprotein TBX3 is controlling severity in experimental arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1):16. DOI:10.1186/s13075-018-1797-3.
  - 34 Willmer T, Cooper A, Peres J, et al. The T-Box transcription factor 3 in development and cancer[J]. Biosci Trends, 2017, 11(3):254-266. DOI:10.5582/bst.2017.01043.
  - 35 Kariminejad A, Szenker-Ravi E, Lekszas C, et al. Homozygous Null TBX4 Mutations Lead to Posterior Amelia with Pelvic and Pulmonary Hypoplasia[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(6):1294-1301. DOI:10.1016/j.ajhg.2019.10.013.
  - 36 Ghosh TK, Aparicio-Sánchez JJ, Buxton S, et al. Acetylation of TBX5 by KAT2B and KAT2A regulates heart and limb development[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114:185-198. DOI:10.1016/j.yjmcc.2017.11.013.
  - 37 Hashemi M, Aftabi S, Moazeni-Roodi A, et al. Association of CASP8 polymorphisms and cancer susceptibility: A meta-analysis[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 881:173201. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173201.
  - 38 Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784):683-687. DOI:10.1038/s41586-019-1770-6.
  - 39 Seale K, Burger M, Posthumus M, et al. The apoptosis pathway and CASP8 variants conferring risk for acute and overuse musculoskeletal injuries[J]. J Orthop Res, 2020, 38(3):680-688. DOI:10.1002/jor.24504.
  - 40 Heck AL, Bray MS, Scott A, et al. Variation in CASP10 gene is associated with idiopathic talipes equinovarus[J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(5):598-602. DOI:10.1097/01.bpo.0000173248.96936.90.
  - 41 Kiapour AM, Cao J, Young M, et al. The role of Gdf5 regulatory regions in development of hip morphology[J]. PLoS One, 2018, 13(11):e0202785. DOI:10.1371/journal.pone.0202785.
  - 42 Kania K, Colella F, Riemen AHK, et al. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):157. DOI:10.1038/s41598-019-57011-8.
  - 43 Sun Y, You Y, Jiang W, et al. 3D-bioprinting a genetically inspired cartilage scaffold with GDF5-conjugated BMSC-laden hydrogel and polymer for cartilage repair[J]. Theranostics, 2019, 9(23):6949-6961. DOI:10.7150/thno.38061.

(收稿日期:2020-01-05)

**本文引用格式:** 卢冠锦,李盛华,周明旺,等.先天性马蹄内翻足致病基因及遗传因素的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2020,19(9):789-793. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.006.

**Citing this article as:** Lu GJ, Li SH, Zhou MW, et al. Research advances in pathogenic genes and hereditary factors of congenital talipes equinovarus[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(9):789-793. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.006.

## 本刊对更改作者的要求

在稿件处理期间,因故增减作者或必须更改作者署名顺序者,需由第一作者出具书面说明,变更前后所有作者签名,由原出具投稿推荐信的单位证明,并加盖公章。

论文若属国家自然科学基金项目或军队、部、省级以上重点课题,请写出课题号,并附由推荐单位加盖公章的基金证书复印件。