

外斜视多代家系中 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异与遗传易感性的关联分析

胡雅昕^{1,2}, 杜红艳^{1,2}

引用:胡雅昕,杜红艳. 外斜视多代家系中 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异与遗传易感性的关联分析. 国际眼科杂志, 2025, 25(10):1688-1693.

作者单位:¹(010050) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学;²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:胡雅昕,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、眼肌。
通讯作者:杜红艳,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼肌. dhynmg@163.com
收稿日期: 2025-03-28 修回日期: 2025-09-01

摘要

目的:探讨外斜视多代家系中 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异与遗传易感性的关联性,揭示外斜视的分子遗传病因学机制。

方法:本遗传学研究自 2023 年 9 月至 2025 年 2 月招募 10 个具有明确外斜视家族史的多代家系,共计 165 名成员(其中 87 例外斜视患者和 78 名正常成员作为对照)。进行详细的眼科检查,构建家系图谱,采集外周血样本,提取基因组 DNA,采用 PCR 扩增和 Sanger 测序技术对 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因的外显子及侧翼序列进行检测,并对发现的基因变异进行分类分析和关联研究。

结果:纳入 10 个家系中,共发现 *HOXA1* 基因 5 个变异位点(c.218G>A, c.385C>T, c.496A>G, c.652T>C, c.874C>T)和 *FOXF2* 基因 4 个变异位点(c.102C>T, c.344G>A, c.576T>C, c.892A>G)。*HOXA1* 基因 c.496A>G 变异携带组患者外斜视角度、外斜视类型、立体视、视差与不携带组比较均有差异(均 $P<0.05$)。*FOXF2* 基因 c.344G>A 变异携带组患者发病年龄小于非携带组($t=3.55, P=0.004$)。

结论:*HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异与外斜视的遗传易感性存在显著关联,尤其与发病年龄和外斜视角度相关,为外斜视的分子诊断和精准治疗提供了新的靶点。

关键词:外斜视;*HOXA1* 基因;*FOXF2* 基因;基因变异;关联分析;遗传易感性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.25

Association analysis of *HOXA1* and *FOXF2* gene variants with genetic susceptibility in a multigenerational family with exotropia

Hu Yaxin^{1,2}, Du Hongyan^{1,2}

Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Du Hongyan. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region people's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. dhynmg@163.com

Received:2025-03-28 Accepted:2025-09-01

Abstract

• **AIM:** To investigate the association between *HOXA1* and *FOXF2* gene variants and genetic susceptibility in multigenerational families with exotropia, and to elucidate the molecular genetic etiological mechanisms of exotropia.

• **METHODS:** A total of 10 multigenerational families with a definitive history of exotropia were recruited from September 2023 to February 2025, comprising 165 members (87 exotropia patients and 78 normal controls). Detailed ophthalmological examinations were performed, family pedigrees were constructed, peripheral blood samples were collected, genomic DNA was extracted, and PCR amplification followed by Sanger sequencing were used to detect exons and flanking sequences of the *HOXA1* and *FOXF2* genes. Identified variants were subjected to pathogenicity classification and association analyses.

• **RESULTS:** Among the 10 families, 5 variant sites in *HOXA1* (c.218G>A, c.385C>T, c.496A>G, c.652T>C, c.874C>T) and 4 in *FOXF2* (c.102C>T, c.344G>A, c.576T>C, c.892A>G) were identified. The *HOXA1* c.496A>G variant showed statistically significant differences between carrier and noncarrier in exotropia angle, exotropia type, stereoscopic vision, and parallax (all $P<0.05$). The age of onset of *FOXF2* gene c.344G>A mutation carrier group was younger than that of the non-carrier group ($t=3.55, P=0.004$).

• **CONCLUSION:** *HOXA1* and *FOXF2* gene variants are significantly associated with genetic susceptibility to exotropia, particularly influencing age of onset and deviation angle, offering novel targets for molecular diagnosis and precision treatment of exotropia.

• **KEYWORDS:** exotropia; *HOXA1* gene; *FOXF2* gene; gene variant; association analysis; genetic susceptibility

Citation: Hu YX, Du HY. Association analysis of *HOXA1* and *FOXF2* gene variants with genetic susceptibility in a multigenerational family with exotropia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(10):1688-1693.

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of

0 引言

外斜视是一种常见的斜视类型,特征为一只或两只眼睛向外偏斜,其发病率约为 1%-2%^[1]。流行病研究表明,外斜视具有明显的家族聚集性,提示遗传因素在其发病机制中发挥重要作用^[2]。尽管外斜视的具体遗传机制尚未完全阐明,但已有研究发现多个基因与外斜视的发生发展相关。发育性转录因子在眼外肌和眼球运动神经通路发育中扮演关键角色,其中 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因因参与神经嵴细胞分化和颅神经发育而备受关注^[3]。*HOXA1* 基因编码同源结构域转录因子,在胚胎期神经发育和眼外肌起源中发挥重要作用^[4-8]。*FOXF2* 基因属于叉头盒转录因子家族,参与眼部组织和眼外肌发育调控^[9-13]。然而,这两个基因在外斜视多代家系中的变异特征及其与遗传易感性的关联尚未系统研究。本研究旨在通过对外斜视多代家系的基因分析,探索 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异与外斜视遗传易感性的关联,为阐明外斜视的分子遗传机制提供新的证据。

1 对象和方法

1.1 对象 本遗传学研究自 2023 年 9 月至 2025 年 2 月通过本院眼科门诊招募 10 个具有明确外斜视家族史的多代家系(所有参与研究的家系均进行编码管理,每个家系分配唯一识别代码),共计 165 名成员(其中 87 例外斜视患者和 78 名正常成员作为对照)。纳入标准:(1)至少两代家庭成员中有 3 例或以上外斜视患者,且外斜视角度≥10 棱镜度;(2)无其他系统性疾病或综合征,如重症肌无力、甲状腺相关眼病等可能影响眼位的疾病;(3)家系中至少有 5 名以上成员(包括患者和非患者)愿意参与研究并提供血液样本用于基因检测;(4)能够提供相对完整的家族史信息。排除标准:(1)继发性外斜视,如因眼部或颅脑外伤、神经系统感染、脑瘤等导致的继发性眼位偏斜;(2)合并存在其他眼部先天异常,如先天性白内障、先天性青光眼等;(3)患有已知与眼部表型相关的遗传综合征;(4)家系成员中有非亲生关系未能明确说明者。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》,经内蒙古自治区人民医院伦理委员会的批准(审批号:202505104L)。所有参与者和(或)其监护人签署知情同意后,对其进行临床检查、采集外周血。

1.2 方法

1.2.1 相关检查 所有参与者均使用国际标准视力表检查最佳矫正视力、裂隙灯检查眼前节结构、散瞳后使用直接检眼镜和 90 D 前置镜检查眼底、眼外肌功能评估(九个诊断眼位检查)以及斜视度数测量(采用交替遮盖试验和三棱镜交替遮盖试验,分别测量远距离 6 m 和近距离 33 cm 的水平和垂直偏斜度数)。同时记录参与者的基本人口学特征、发病年龄、外斜视类型(恒定性或间歇性)、外斜视角度(以棱镜屈光度计量)以及视功能评估结果。所有检查结果由同一名经验丰富的眼科医师独立评估记录。

1.2.2 家系图谱构建 通过详细询问家族史并验证临床记录,构建完整的家系图谱,见图 1。记录每个家系至少三代成员的相关信息,包括性别、出生日期、婚姻状况、外斜视诊断情况、发病年龄及其他相关临床信息。对于已故家庭成员,通过家族访谈和历史医疗记录收集信息。家系图谱使用标准符号绘制,并由两名独立研究人员进行核查确认。

1.2.3 标本采集与 DNA 提取 由经过培训的护士采集所

有参与者的血液样本。采血前,参与者确认已空腹 4 h 以上,采用 EDTA 抗凝真空采血管,经肘静脉采集外周静脉血 5 mL。采血后,血液样本立即轻轻上下翻转 8-10 次混匀,避免溶血。样本贴上唯一编码标签,记录采集时间和基本信息,4 ℃ 临时保存,24 h 内送检实验室进行 DNA 提取。基因组 DNA 提取使用 TIANamp 血液基因组 DNA 提取试剂盒(天根生化技术有限公司,北京,货号:DP348),具体步骤如下:(1)样本预处理:取 200 μL 全血样本置于 1.5 mL 离心管中,加入 20 μL 蛋白酶 K 溶液,混匀后加入 200 μL Buffer GB(裂解液),涡旋混匀 15 s,56 ℃ 水浴孵育 10 min,期间每隔 3-5 min 轻轻颠倒混匀一次,确保充分裂解。(2)结合优化:短暂离心收集管壁冷凝液,加入 200 μL 无水乙醇,涡旋 15 s 混匀至溶液均一。(3)DNA 结合:将混合液转移至吸附柱中(预装在 2 mL 收集管中),12 000 r/min 离心 1 min,弃去收集管中的废液,将吸附柱重新置于原收集管中。(4)洗涤:先加入 500 μL Buffer GD(洗涤液一),12 000 r/min 离心 1 min,弃去废液;再加入 600 μL Buffer PW(洗涤液二,预先加入无水乙醇),12 000 r/min 离心 1 min,弃去废液,重复一次此步骤。(5)干燥:将吸附柱放回空收集管中,12 000 r/min 离心 2 min,弃去收集管,目的是彻底去除残留乙醇。(6)洗脱 DNA:将吸附柱转入新的 1.5 mL 离心管中,加入 50-100 μL 预热至 70 ℃ 的洗脱缓冲液(Buffer TB),室温静置 2-5 min,12 000 r/min 离心 2 min 收集 DNA 溶液。

1.2.4 基因扩增与测序 根据 GenBank 数据库中 *HOXA1* 基因(NM_005522.4)和 *FOXF2* 基因(NM_001452.2)的参考序列,设计 PCR 引物以扩增所有外显子及其侧翼序列(包括外显子-内含子连接处)。引物设计使用 Primer Premier 5.0 软件,引物序列见表 1。PCR 反应体系为 50 μL,包含 10×PCR 缓冲液 5 μL,25 mmol/L MgCl₂ 3 μL,10 mmol/L dNTPs 1 μL,10 μmol/L 上下游引物各 1 μL,5 U/μL Taq DNA 聚合酶 0.5 μL,模板 DNA 100 ng,其余为无菌去离子水。PCR 条件:95 ℃ 预变性 5 min;95 ℃ 变性 30 s,58-62 ℃ 退火 30 s(具体温度根据不同引物优化),72 ℃ 延伸 45 s,共 35 个循环;最后 72 ℃ 延伸 10 min。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测后,送专业测序公司进行双向 Sanger 测序。

1.2.5 变异分析测序 数据经过质量控制后,使用 SeqMan 软件(DNASTAR, Inc., Madison, WI, USA)进行序列分析。先将每个样本的正向和反向测序结果组装成连续序列(contig),设置最小重叠长度为 20 bp,匹配度≥95%,以确保序列质量。再将组装序列与 NCBI 数据库中的 *HOXA1*(NM_005522.4)和 *FOXF2*(NM_001452.2)参考序列进行比对,以鉴定潜在的变异位点。

统计学分析:使用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参与者的临床特征 参与者的临床特征见表 1。

2.2 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异检出情况 通过 Sanger 测序,共检测到 *HOXA1* 基因 5 个变异位点和 *FOXF2* 基因

4 个变异位点。这些变异位点的详细信息见表 2、3;各变异位点在两组中的变异频率比较见图 2、3。在 *HOXA1* 基因中,发现 2 个错义变异(c.385C>T 和 c.496A>G)、2 个同义变异(c.218G>A 和 c.652T>C)和 1 个 5'-UTR 变异(c.874C>T)。在 *FOXF2* 基因中,发现 2 个错义变异(c.344G>A 和 c.892A>G)和 2 个同义变异(c.102C>T 和 c.576T>C)。

2.3 基因变异与临床表型的相关性分析 *HOXA1* 基因 c.496A>G 变异携带组患者外斜视角度、外斜视类型、立体视、视差与不携带组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。*FOXF2* 基因 c.344G>A 变异携带组患者发病年龄小于非携带组,差异有统计学意义 ($t=3.55, P=0.004$),见表 5。

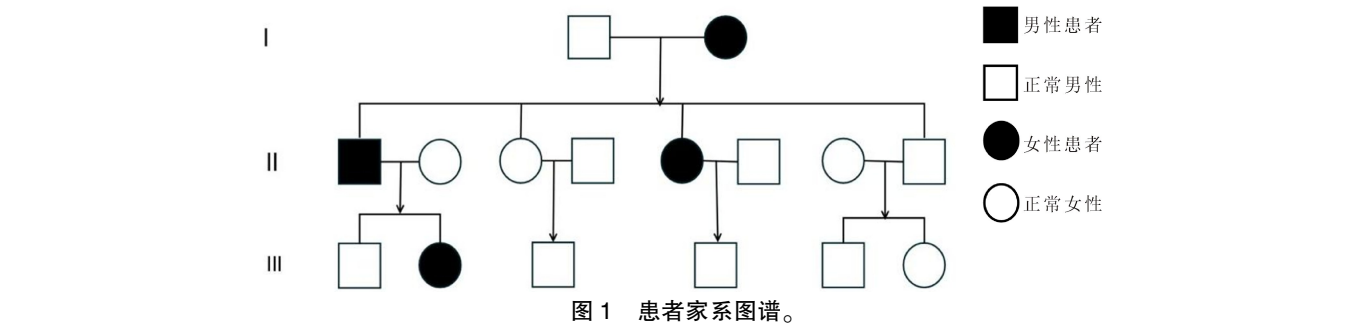


表 1 参与者的临床特征

分组	例数	性别(例,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	屈光状态(例,%)		
		男	女			近视	远视	正视
外斜视组	87	46(52.9)	41(47.1)	31.5±16.8	8.6±6.2	49(56.3)	12(13.8)	26(29.9)
对照组	78	43(55.1)	35(44.9)	34.2±20.3		35(44.9)	15(19.2)	28(35.9)
χ^2/t		0.09		0.93		2.25		
P		0.824		0.356		0.108		

分组	例数	外斜视类型(例,%)		外斜视角度 ($\bar{x}\pm s, ^\Delta$)	视差 (例,%)	立体视 ($\bar{x}\pm s$,秒弧)
		间歇性	恒定性			
外斜视组	87	56(64.4)	31(35.6)	22.5±10.8	53(60.9)	236.4±151.8
对照组	78				7(9.0)	62.5±25.7
χ^2/t					47.94	10.52
P					<0.001	<0.001

注:对照组为正常者。

表 2 *HOXA1* 基因变异位点信息及其在两组中的分布情况

变异位点	核苷酸改变	氨基酸改变	变异类型	外斜视组($n=87$)	对照组($n=78$)	χ^2	P
Exon 1	c.218G>A	p.Ser73Ser	同义变异	17(19.5)	14(17.9)	0.07	0.789
Exon 1	c.385C>T	p.Arg129Cys	错义变异	8(9.2)	3(3.8)	1.89	0.169
Exon 1	c.496A>G	p.Thr166Ala	错义变异	25(28.7)	7(9.0)	10.56	0.001
Exon 2	c.652T>C	p.Leu218Leu	同义变异	13(14.9)	11(14.1)	0.02	0.876
5'-UTR	c.874C>T	-	调控区变异	15(17.2)	12(15.4)	0.11	0.745

表 3 *FOXF2* 基因变异位点信息及其在两组中的分布情况

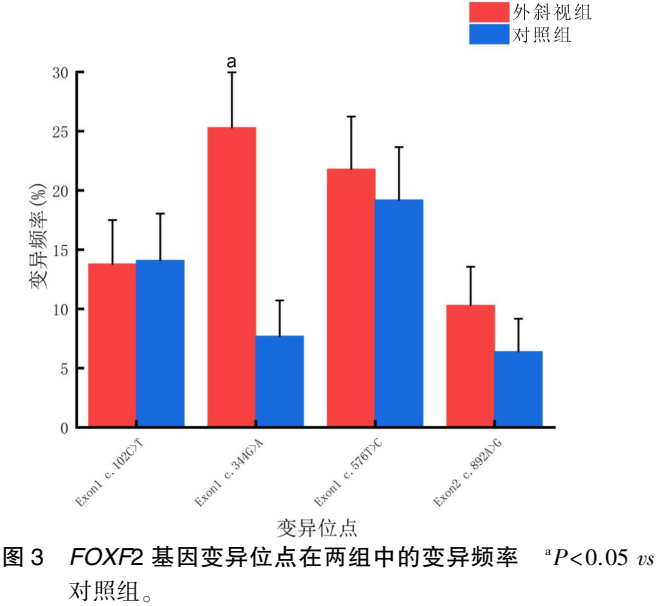
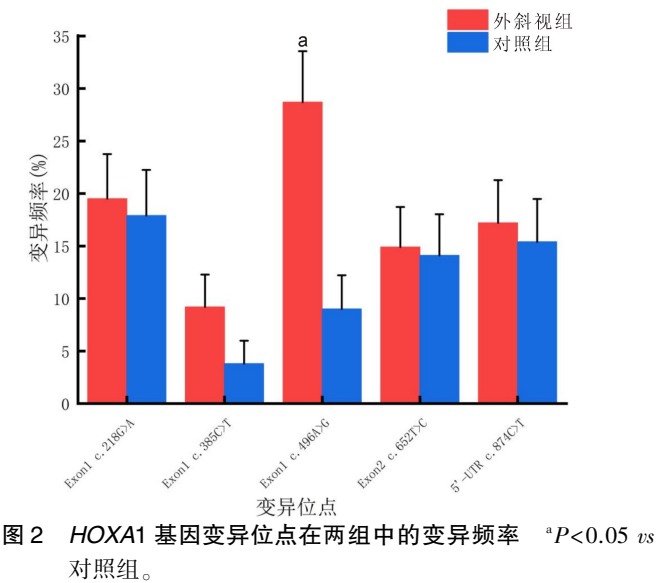
变异位点	核苷酸改变	氨基酸改变	变异类型	外斜视组($n=87$)	对照组($n=78$)	χ^2	P
Exon 1	c.102C>T	p.Asp34Asp	同义变异	12(13.8)	11(14.1)	0.03	0.953
Exon 1	c.344G>A	p.Arg115His	错义变异	22(25.3)	6(7.7)	8.89	0.003
Exon 1	c.576T>C	p.Ala192Ala	同义变异	19(21.8)	15(19.2)	0.16	0.685
Exon 2	c.892A>G	p.Asn298Asp	错义变异	9(10.3)	5(6.4)	0.84	0.359

表 4 *HOXA1* 基因 c.496A>G 变异携带患者与非携带者临床表型的比较

分组	例数	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	外斜视角度 ($\bar{x}\pm s, ^\Delta$)	外斜视类型(例,%)		立体视 ($\bar{x}\pm s$,秒弧)	视差 (例,%)
				间歇性	恒定性		
携带组	25	7.9±5.8	28.7±12.3	11(44.0)	14(56.0)	312.8±175.2	21(84.0)
非携带组	62	8.9±6.4	20.1±9.2	45(72.6)	17(27.4)	206.5±128.4	32(51.6)
t /Fisher		0.71	3.16			2.75	
P		0.507	0.001	0.027		0.003	0.005

表 5 FOXF2 基因 c.344G>A 变异携带患者与非携带者临床表型的比较

分组	例数	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	外斜视角度 ($\bar{x}\pm s$, $^{\Delta}$)	外斜视类型(例, %)		立体视 ($\bar{x}\pm s$, 秒弧)	视差 (例, %)
				间歇性	恒定性		
携带组	22	5.4 \pm 4.3	24.2 \pm 11.5	11(50.0)	11(50.0)	285.9 \pm 163.4	17(77.3)
非携带组	65	9.7 \pm 6.4	21.9 \pm 10.6	45(69.2)	20(30.8)	219.5 \pm 144.9	36(55.4)
t/Fisher		3.55	0.83			1.69	
P		0.004	0.393	0.124		0.078	0.066



3 讨论

本研究围绕 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因在外斜视多代家系中的变异情况及其与遗传易感性的关系展开,旨在进一步阐明外斜视的分子遗传学机制。外斜视作为一种常见的眼位偏斜疾病,既往研究已多次提示其家族聚集性和潜在的多基因遗传特征^[14-20]。通过对 10 个多代家系的系统分析,发现 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因的若干变异在外斜视的临床表现中起重要作用,其中 *HOXA1* 基因 c.496A>G 变异直接影响外斜视角度及严重程度,而 *FOXF2* 基因 c.344G>A 变异则明显促使外斜视的早期发病。
HOXA1 基因 c.496A>G (p.Thr166Ala) 变异在外斜视

群体中具有明显较高的检出率,且携带该变异者出现更大斜视角度和更多恒定性外斜视表型。*HOXA1* 基因编码的同源结构域转录因子在胚胎早期的脑干、颅神经及相关结构的发育中发挥关键调控作用^[21]。既往有研究者在动物模型中证实,敲除 *HOXA1* 会导致脑干相关区域发育异常,并直接影响眼球运动神经支配通路的形成^[22]。推测 *HOXA1* c.496A>G 变异或可使蛋白质关键功能域构象发生改变,进而削弱或扰乱与下游靶基因的结合效率,从而导致眼球运动中枢及眼外肌协同发育的不平衡^[23]。这或许可以解释为何在家系分析中,同一家系内携带该变异者更倾向出现较大角度且恒定存在的外斜视表型。值得注意的是,即便在同一家庭环境下,也并非所有携带者均表现出相同严重程度的外斜视,说明除该基因位点变异外,其他基因修饰及环境因素(视觉习惯、出生方式、早期视觉刺激等)也在表型形成中扮演了一定的调控角色^[24]。
FOXF2 基因 c.344G>A (p.Arg115His) 变异明显促使外斜视的早期发病。*FOXF2* 基因属于叉头盒转录因子家族,早期广泛参与组织器官的发育及神经嵴细胞的分化^[25]。目前针对 *FOXF2* 在眼外肌发育过程中作用的研究相对较少,但有文献提示,该基因在眼外肌祖细胞增殖与分化过程中可能处于关键调控环节,一旦发生功能缺陷,则可能在胚胎或婴幼儿期即干扰眼外肌的正常对位和张力的分配^[26]。本研究观察到携带 c.344G>A (p.Arg115His) 变异的患者呈现更早的临床发病年龄。早发型外斜视往往对日后双眼单视功能的形成影响更大,导致弱视或重度立体视觉障碍,从而显著降低视觉质量^[27]。因此,对早期发病且家族中具有外斜视史的患儿,可考虑针对 *FOXF2* 基因的检测,以便尽早制定干预策略,包括屈光矫正、早期手术矫正和视功能训练等。
值得关注的是,两种显著变异都表现出家系内“常染色体显性遗传”又“不完全外显”的特点。同一家系内携带相同变异的成员中,仍有一部分人未表现出外斜视症状或症状十分轻微,与外斜视通常被认为是多基因与环境互作疾病的观点相吻合^[28];即单个基因变异可提高个体易感性,但表型是否显现及其严重程度还取决于其他协同基因、修饰基因及后天因素的共同影响^[29]。从遗传咨询和临床诊断的角度来看,提示在检测到相应变异位点后,要结合家族史、临床特征以及其它基因的检测结果,进行综合判定,以免过度或不足预判外斜视的实际风险。
本研究还揭示了外斜视在双眼视觉功能层面的损害可能与这两个位点变异直接相关。研究显示,斜视的病理机制不仅牵涉到眼球运动平衡的紊乱,也可能影响大脑视觉中枢对双眼像的整合^[30]。在携带 *HOXA1* c.496A>G 或 *FOXF2* c.344G>A 变异的患者中,立体视显著下降和视差

增加更为普遍,提示遗传因素可能会同时作用于运动和感觉通路,从而使外斜视患者更容易出现双眼视觉功能的受损。

本研究也存在一定局限性:(1)样本量相对有限,尽管我们纳入了 10 个具有明确多代家系史的外斜视家族,仍需要更大规模、不同地区与种族的人群验证本结果,以提升统计学效力和普适性。(2)主要通过 Sanger 测序方法聚焦于 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因的外显子及侧翼区域,尚未考察可能存在的深部内含子区变异或非编码区变异,未来可结合全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)或全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)进一步挖掘其他潜在变异。(3)缺乏对关键变异位点的功能学验证,需要细胞或动物实验来证实这些变异对蛋白稳定性、DNA 结合能力等方面的具体影响。(4)研究虽同步分析 *HOXA1* 和 *FOXF2*,但未统计两个基因的联合变异(如同时携带 *HOXA1* c.496A>G 和 *FOXF2* c.344G>A)与疾病表型的关联性,也未分析两者在分子通路中的协同作用机制,可能忽略了多基因交互对疾病易感性的影响,未来需通过功能实验揭示分子通路的协同作用机制。(5)外斜视的病程中,环境因素如早产、低体质量、长期不良用眼习惯等都可能发挥协同或放大效应,尚需在今后的前瞻性队列研究中深入探讨基因-环境交互作用的模式。

本研究的创新点主要体现在四个方面:(1)聚焦外斜视这一眼肌运动障碍性疾病的多代家系,区别于既往视网膜或屈光相关疾病的研究,具有鲜明的领域特异性^[31-32];(2)首次明确 *HOXA1* 基因 c.496A>G 变异与外斜视角度、*FOXF2* 基因 c.344G>A 变异与发病年龄的精准基因-表型关联,为解析外斜视表型异质性提供了分子依据;(3)同步分析 *HOXA1* 和 *FOXF2* 基因变异,突破单基因研究局限,揭示了神经发育(*HOXA1* 介导)与眼外肌调控(*FOXF2* 介导)的协同致病机制,丰富了外斜视多基因遗传的理论框架;(4)通过 10 个多代家系的系统分析,明确了上述变异的常染色体显性遗传及不完全外显特征,较病例对照研究或单一家系分析更全面地揭示了外斜视遗传模式的复杂性。其临床应用价值显著:(1)为外斜视提供了特异性分子诊断靶点,即对大角度外斜视患者可优先筛查 *HOXA1* c.496A>G 变异,对早发性病例可重点检测 *FOXF2* c.344G>A 变异,助力精准识别遗传高风险人群;(2)为遗传咨询提供依据,通过整合基因变异、家族史及临床特征,可更准确评估发病风险,避免过度预判或漏判;(3)优化临床干预策略,针对携带上述变异的早发或大角度患者,可早期实施屈光矫正、手术干预及视功能训练,改善预后;(4)推动外斜视治疗从经验性向基于基因的精准化转变,为个体化治疗方案的制定奠定基础,显著提升临床干预的有效性与针对性。

本研究发现 *HOXA1* 基因 c.496A>G 变异和 *FOXF2* 基因 c.344G>A 变异在外斜视的遗传易感性中起重要作用,其中 *HOXA1* 变异直接影响外斜视的角度,而 *FOXF2* 变异则导致发病年龄提前。且分别与外斜视角度和发病年龄相关联。这些结果为进一步阐明外斜视的分子遗传机制提供了新的线索,有望促进外斜视的分子诊断和个体化治

疗策略的发展。未来研究应扩大样本量,结合功能实验和全基因组分析,深入探索这些基因变异的致病机制及其临床应用价值。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 胡雅昕论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;杜红艳选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Chen DN, Li R, Li XX, et al. Prevalence, incidence and risk factors of strabismus in a Chinese population-based cohort of preschool children: the Nanjing Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(9): 1203-1210.

[2] Sprunger DT, Lambert SR, Hercinovic AN, et al. Esotropia and Exotropia Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*, 2023, 130(3): 179-221.

[3] Matsuo T, Hamasaki I, Kamatani Y, et al. Genome-wide association study with three control cohorts of Japanese patients with esotropia and exotropia of comitant strabismus and idiopathic superior oblique muscle palsy. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 6986.

[4] Li F, Xu YF, Xu XF, et al. lncRNA HotaIR1 depletion promotes self-renewal of cancer stem cells through *HOXA1*-nanog regulation loop. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 456-470.

[5] Patil SJ, Karthik GA, Bhavani GS, et al. Bosley-salih-alorainy syndrome in patients from India. *Am J Med Genet Part A*, 2020, 182(11): 2699-2703.

[6] Kessler S, Minoux M, Joshi O, et al. A multiple super-enhancer region establishes inter-TAD interactions and controls *Hoxa* function in cranial neural crest. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3242.

[7] Wang L, Sun H, Cao L, et al. Role of *HOXA1-4* in the development of genetic and malignant diseases. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 18.

[8] Segal D, Coulombe S, Sim J, et al. A conserved HOTAIR1-*HOXA1* regulatory axis contributes early to neuronal differentiation. *RNA Biol*, 2023, 20(1): 1523-1539.

[9] Reis LM, Seese SE, Costakos D, et al. Congenital anterior segment ocular disorders: Genotype-phenotype correlations and emerging novel mechanisms. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 102: 101288.

[10] Gauthier AC, Wiggs JL. Childhood glaucoma genes and phenotypes: focus on *FOXC1* mutations causing anterior segment dysgenesis and hearing loss. *Exp Eye Res*, 2020, 190: 107893.

[11] Michels K, Bohnsack BL. Ophthalmological manifestations of axenfeld-rieger syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17: 819-828.

[12] Ma A, Yousoof S, Grigg JR, et al. Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders. *Genet Med*, 2020, 22(10): 1623-1632.

[13] Plaisancié J, Chesneau B, Fares-Taie L, et al. Structural variant disrupting the expression of the remote *FOXC1* gene in a patient with syndromic complex microphthalmia. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2669.

[14] Hennein L, de Alba Campomanes AG, Afshar AR, et al. as the worm turns: an infant with exotropia. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(1): 288-292.

[15] Zhang RR, Jia HY, Chang QL, et al. Two novel *CHN1* variants identified in Duane retraction syndrome pedigrees disrupt development of ocular motor nerves in zebrafish. *J Hum Genet*, 2024, 69(1): 33-39.

[16] OhJS, Jung JH, Shin HJ. Quality of life in intermittent exotropia for Korean children and their parents. BMC Ophthalmol, 2023,23(1):185.

[17] Economides JR, Dilbeck MD, Gentry TN, et al. Ambulatory monitoring with eye tracking glasses to assess the severity of intermittent exotropia. Am J Ophthalmol, 2023,250:120–129.

[18] Alsubaie HF, Magliyah MS, AlRaddadi O, et al. Familial exudative vitreotinopathy-like features in stickler type iv associated with novel variants in col9a1. Retin Cases Brief Rep,2023,17(2):206–211.

[19] Alafaleq M, Sordello L, Bremond-Gignac D. Congenital aniridia and ocular motility. Am J Ophthalmol, 2023,247:145–151.

[20] Li JX, Ma YS, Zhou WT, et al. Novel variants identified in a three-generation family with concomitant exotropia. Exp Ther Med, 2022,24(5):688.

[21] Janke C, Magierammol/L. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020,21(6):307–326.

[22] Ormestad M, Astorga J, Carlsson P. Differences in the embryonic expression patterns of mouse Foxf1 and-2 match their distinct mutant phenotypes. Dev Dyn, 2004,229(2):328–333.

[23] Makrides N, Wang Q, Tao CQ, et al. Jack of all trades, master of each; the diversity of fibroblast growth factor signalling in eye development. Open Biol, 2022,12(1):210265.

[24] Martinez Sanchez M, Chan WM, MacKinnon SE, et al. Presence of Copy Number Variants Associated With Esotropia in Patients With Exotropia. JAMA Ophthalmol, 2024,142(3):243–247.

[25] 杨英, 王伟, 马芳芳. 共同性外斜视眼外肌 MYH13 水平与病理形态学及预后的关系研究. 重庆医学, 2021,50(3):470–474.

[26] Sanchezmmol/L, Whitman MC. Genetics of strabismus. Front Ophthalmol (Lausanne), 2023,3:1233866.

[27] 赵静, 宣小燕, 李红英, 等. 3 例 CHDFIDD 患儿的分子遗传学分析及文献复习. 新医学, 2024,55(4):292–297.

[28] Zhang YM, Meng LB, Yu SJ, et al. Identification of potential crucial genes in monocytes for atherosclerosis using bioinformatics analysis. J Int Med Res, 2020,48(4):300060520909277.

[29] 高雅, 周文涛, 李佳迅, 等. 共同性外斜视家系的 TMC3 基因错义突变研究. 天津医科大学学报, 2024,30(6):543–547.

[30] D'Esposito F, Gagliano C, Avitabile A, et al. Exploring molecular pathways in refractive errors associated with inherited retinal dystrophies. Front Biosci (Landmark Ed), 2025,30(2):25584.

[31] 谢培培, 彭洁, 安广琪, 等. Wnt 信号通路关键基因的单核苷酸多态性位点与中国汉族高度近视遗传易感性的关联. 国际眼科杂志, 2025,25(6):986–992.

[32] 张亚娟, 杨红, 赵洪超, 等. 一个彝族家系视网膜色素变性 RHO 基因突变的基因型与表型相关性分析. 国际眼科杂志, 2025,25(3):499–505.