

先天性脑神经异常支配眼病的分子遗传学与神经科学研究进展

叶京京^{1,2,3}, 王梦迪^{1,4}, 史学锋^{1,2,4}

引用:叶京京,王梦迪,史学锋. 先天性脑神经异常支配眼病的分子遗传学与神经科学研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1234-1239.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81770956, 81371049);天津市“131”创新型人才团队项目(No. 201936);天津市卫生健康科技项目(No. TJWJ2023ZD008);天津市杰出青年科学基金项目(No. 17JCQJC46000);天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程津门医学英才项目;天津市自然科学基金面上项目(No. 21JCYBJC00780);天津市医学重点学科(专科)建设项目(No. TJYXZDXK-016A)

作者单位:¹(300020)中国天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室;²(250014)中国山东省济南市, 山东中医药大学;³(250002)中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院 山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院;⁴(300020)中国天津市, 天津医科大学

作者简介:叶京京, 在读硕士研究生, 研究方向:斜视与小儿眼科、视觉神经电生理。

通讯作者:史学锋, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向:斜视与小儿眼科、视觉神经电生理. shixf_tmu@163.com

收稿日期:2023-12-17 修回日期:2024-06-18

摘要

先天性脑神经异常支配眼病(CCDDs)为一组先天性、非进行性一条或多条脑神经发育异常或缺失,从而导致的原发或继发脑神经异常支配眼外肌的斜视综合征,可散发或家族遗传,可伴有全身系统异常。近年来随着神经病理学、神经影像学、遗传学的研究进展,不仅明确了CCDDs的病因是神经源性的眼球运动障碍,也发现了CCDDs的致病基因,包括 *SALL4*、*HOXA1*、*KIF21A*、*PHOX2A*、*TUBB3* 及 *HOXB1* 等。针对基因突变影响大脑神经发育从而进一步导致先天性脑神经支配异常性病变发生这一问题,文章回顾了近年国内外相关文献,就已知的CCDDs的分子遗传学和神经科学研究进展作一综述,以期为CCDDs的临床和基础研究提供参考。

关键词:先天性脑神经异常支配眼病;先天性眼外肌纤维化;先天性上睑下垂;Duane 眼球后退综合征;伴有进行性脊柱侧弯的水平注视麻痹;先天性面神经麻痹; Möbius 综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.10

Research progress on the molecular genetics and neuroscience of congenital cranial dysinnervation disorders

Ye Jingjing^{1,2,3}, Wang Mengdi^{1,4}, Shi Xuefeng^{1,2,4}

Foundation items: General Program of the National Natural Science Foundation of China (No. 81770956, 81371049); Project of Tianjin 131 Innovative Talent Team (No. 201936); Health Science Foundation of Tianjin (No. TJWJ2023ZD008); Tianjin Science Foundation for Distinguished Young Scholars (No. 17JCQJC46000); Jinmen Medical Talent Project of Tianjin Health Commission; Natural Science Foundation of Tianjin (No. 21JCYBJC00780); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-016A)

¹Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; ²Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ³Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China; ⁴Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Correspondence to: Shi Xuefeng. Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China. shixf_tmu@163.com

Received: 2023-12-17 Accepted: 2024-06-18

Abstract

• Congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs) are a group of diseases with congenital non-progressive developmental abnormalities or absence of one or more cranial nerves, resulting in primary or secondary abnormalities of cranial nerves innervating the extraocular muscles. CCDDs can be sporadic or hereditary, and may be accompanied by systemic abnormalities. In recent years, with the research progress of neuropathology, neuroimaging, and genetics, it has not only been clarified that the cause of eye movement disorder in CCDDs is neurogenic, but also been found the pathogenic genes of CCDDs, including *SALL4*, *HOXA1*, *KIF21A*, *PHOX2A*, *TUBB3*, and *HOXB1*, etc. In this review, the relevant

domestic and international literatures on the molecular genetics and neuroscience of CCDDs in recent years are reviewed, aiming to address how the causing gene mutations of CCDDs affect brain neural development and further lead to congenital abnormal cranial nerve innervation, in order to provide references for the clinical and basic research of CCDDs.

• **KEYWORDS:** congenital cranial dysinnervation disorders; congenital fibrosis of the extraocular muscles; congenital ptosis; Duane's retraction syndrome; horizontal gaze palsy with progressive scoliosis; congenital facial weakness; Möbius syndrome

Citation: Ye JJ, Wang MD, Shi XF. Research progress on the molecular genetics and neuroscience of congenital cranial dysinnervation disorders. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(8):1234-1239.

0 引言

先天性脑神经异常支配眼病 (congenital cranial dysinnervation disorders, CCDDs) 为一组先天性、非进行性一条或多条脑神经发育异常或缺失,从而导致的原发或继发性脑神经异常支配肌肉组织的斜视综合征,可散发或家族遗传,可伴有全身系统异常^[1]。早期报道,此病以患儿眼球运动障碍及眼外肌纤维化为主要特点,并且手术时可以直观纤维化的眼外肌,因此被认为是眼外肌发育异常且被定义为先天性眼外肌纤维化 (congenital fibrosis of the extraocular muscles, CFEOM),将其归类于肌病性疾病。随着分子遗传学和神经科学的进展,对此病的深入研究已证明该疾病是神经源性疾病,是由于相关基因的突变导致脑神经核和(或)脑神经发育异常,从而造成脑神经对眼睑、眼外肌和(或)面部肌肉的错误支配^[2]。

CCDDs 神经支配异常分为原发性与继发性,可能是由于肌肉组织失去正常的神经支配而造成眼球运动障碍,表现为眼球在垂直方向、水平方向的运动障碍和/或面神经麻痹等。CCDDs 包括 CFEOM、先天性上睑下垂、Duane 眼球后退综合征 (Duane's retraction syndrome, DRS)、伴有进行性脊柱侧弯的水平注视麻痹 (horizontal gaze palsy with progressive scoliosis, HGPPS)、先天性面神经麻痹 (congenital facial weakness, CFW)、Möbius 综合征 (Möbius syndrome, MBS) 等^[3],同时伴有多种先天性畸形,如颅面畸形、肢体和/或躯干的肌肉骨骼缺陷、智力和行为障碍等^[4]。

人群中斜视的患病率约为 2%–4%,而其中约 5% 的患者患有 CFEOM、各种形式的 DRS 等非共同性斜视^[2]。过去的几年里,人们不断揭示了 CCDDs 相关的新基因,明确了相应的表型,对疾病进行了更细致的分类^[5]。本文就近年来关于 CCDDs 的分子遗传学和神经科学的研究进展进行综述,以期为其临床和基础研究提供参考。

1 眼球垂直运动及上睑提肌功能异常

此类疾病包括 CFEOM、先天性上睑下垂和 Marcus Gunn 下颌瞬目综合征 (Marcus Gunn jaw-winking phenomenon, MGJW) 等,其主要是由于动眼神经、滑车神经和/或其神经核的发育异常所引起。

1.1 CFEOM 患者表现为上睑下垂、眼球运动受限和限

制性斜视^[5]。迄今为止,CFEOM 共分为 5 种亚型,已发现至少 7 个致病基因和 1 个致病位点^[6]。随着该疾病分子遗传学的研究进展,表型分类已不足以阐明各种遗传表型的发病机制,而趋于采用基因分型的方式对疾病进行更加细致的划分。

1.1.1 CFEOM 1 型 CFEOM 1 型最常见,也是最经典的 CFEOM 表型。其特征包括先天性非进行性眼肌麻痹与上睑下垂,眼球各方向运动受限,眼位一般呈下斜位,多数患者由于眼位限制常出现明显的下颌上抬的代偿头位,一般无全身异常^[7]。其遗传规律多符合常染色体显性遗传。目前将 CFEOM 1 型分为 A、B 两型。已有研究表明,CFEOM 1A 型是由编码驱动蛋白的 *KIF21A* 基因杂合突变引起的,定位于染色体 12q12 上^[8]。到目前为止,已经发现了至少 15 个 *KIF21A* 的致病变异和相关的氨基酸替换,从而影响动眼神经轴突导向^[6,9–11]。CFEOM 1B 型的特征与 CFEOM 1A 型相同,但所累及的基因不同,其主要与染色体 16q24.3 的 *TUBB3* 基因或染色体 6p25.2 的 *TUBB2B* 基因的特异性突变有关^[12]。

1.1.2 CFEOM 2 型 CFEOM 2 型是较为罕见的 CFEOM 表型。其特征包括先天性非进行性眼外肌麻痹与双侧上睑下垂,水平和垂直眼球运动严重受限,眼位可呈正位或外斜位,常固定在外斜位,其遗传规律多符合常染色体隐性遗传^[7]。神经影像学检查显示该亚型也经常与上斜肌萎缩有关^[13]。Traboulsi 等^[14]研究将 CFEOM 2 型突变基因位点定位到染色体 11q13,该疾病主要由 *PHOX2A* (*ARIX*) 纯合突变引起,*PHOX2A* 编码一种成对的转录因子同源结构域蛋白,仅在中枢和外周神经系统中几种分化的神经元表达。CFEOM 2 型的神经病理学基础尚未阐明,Wang 等^[15]认为其可能与患有 CFEOM 1 型个体中发现的缺陷相类似,并且可能是由于中脑 α 运动神经元及其相应的轴突缺乏导致;动眼神经(可能还有滑车神经)核和/或神经的整个运动部分的异常发育会使展神经支配的外直肌功能出现异常,导致上睑下垂和限制性眼球外转,推测 CFEOM 2 型主要由动眼神经上、下分支发育缺陷引起。同时 Traboulsi 等^[14]还提出,CFEOM 1 型和 CFEOM 2 型基因在动眼神经轴突的发育中可能具有平行功能,又因 11 号染色体和 12 号染色体之间有一定的同源性,所以 CFEOM 1 型和 CFEOM 2 型基因也可能来自共同的进化起源,并且可能彼此同源。

1.1.3 CFEOM 3 型 CFEOM 3 型是非经典 CFEOM 表型。其特征包括患者可表现双侧或单侧上睑下垂与眼球运动受限,眼位表现在临床上也较为多样,遗传规律多符合常染色体显性遗传^[7]。Doherty 等^[16]对一个包含 38 例患病成员的家族进行遗传学研究,提出 CFEOM 3 型是一种表型变异和基因独特的 CFEOM 形式,定位于 16 号染色体基因突变。但根据现有的临床诊断方法,对于复杂性 CCDDs 无法准确将 CFEOM 3 型和 1、2 型相区别。目前已知 CFEOM 3 型是由 *KIF21A* 或 *TUBB3* 这两种不同的基因型中的任何一种突变引起的,而后被修饰成 CFEOM 3A (*TUBB3* 突变)或 CFEOM 3B (*KIF21A* 突变);*TUBB3* 突变定位于 16q24.3 位点,而 *KIF21A* 突变定位于 12q12 上^[4,8,16–17]。此外,具有 *TUBB3* 基因特异显性错义突变的 CFEOM 3A 患者还表现为先天性面神经麻痹 (congenital facial weakness, CFW),同时伴有动眼神经麻痹、感觉运动

神经病、Kallmann综合征以及智力障碍^[18]。

1.1.4 CFEOM 4型 CFEOM 4型也被称为Tukel综合征,由常染色体隐性遗传的*TUBB2B*基因突变引起^[19],以CFEOM 3型的表型加少指为特征,患者表现为单侧抬高缺陷,很少出现单侧全方位受限和单侧上睑下垂,影像学表现为上直肌发育不全^[20]。Tukel综合征的临床特征与CFEOM 1B或3A相似,具有面部肌无力和多发性神经病等神经学特征^[12]。

1.1.5 CFEOM 5型 根据相关文献报道^[6,21],CFEOM 5型可能是一种CFEOM的新亚型,其是否可以单独分型为CFEOM 5型还有待讨论,其特征为麻痹性外斜视、先天性上睑下垂和/或眼球后退伴协同分开,与Duane眼球后退综合征表型部分重叠,但CFEOM 5型的具体眼部表型尚未有详细描述。目前,在CFEOM 5型家族中已报道了*COL25A1*的5个隐性致病变异^[6,22],与其他主要在神经元中表达的基因不同,*COL25A1*是第一个在肌肉中表达的基因,这可能与其发病机制有关。*COL25A1*基因位于染色体4q25,编码654个氨基酸的脑特异性膜结合型胶原蛋白,表达于动眼神经和展神经^[23]。进一步的功能研究表明,这些变异显著降低了*COL25A1*蛋白的表达,并损害了其与受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs) σ 和 δ 的相互作用,这导致了参与轴突导向的分子水平的改变从而致病^[21]。

1.2 先天性上睑下垂 遗传性先天性上睑下垂(hereditary congenital ptosis,PTOS)以上睑下垂为特征,或孤立存在(非综合征型),或合并多种不同的全身性疾病(综合征型),其潜在发病机制包括肌源性和神经源性,与肌肉和神经发育有关^[23]。其中致病基因*PTOS1*定位于染色体1p32-p34.1,表现为先天性程度不等的单侧或双侧上睑下垂,常染色体显性遗传^[24]。*PTOS2*定位于染色体Xq24-q27.1^[25],表现为严重的先天性双侧对称性上睑下垂,在注视时会遮挡双眼视轴,但大多不伴弱视,有明显的额肌过度收缩和特有的下颌上抬的代偿头位,遗传规律为X染色体显性遗传,同一家系中男性和女性受累概率相同^[26]。

1.3 MGJW MGJW是一种罕见的由神经功能障碍引起的综合征,是除Duane眼球后退综合征和假性下斜肌功能亢进外最常见的先天性异常神经支配类型之一,其是一种神经性先天性上睑下垂^[27],也称为Marcus Gunn现象或三叉-动眼神经联动。MGJW的病因尚不清楚,上睑下垂的发病机制也缺乏描述。目前主要存在两种理论:(1)在神经或中间神经元的水平上存在一种异常的联系。早在19世纪,Marcus Gunn提出由于三叉神经下颌分支和动眼神经之间的异常连接导致翼状肌和上睑提肌之间的联动^[28],随后的肌电图研究也支持了该理论^[29]。(2)由于先天性脑干异常导致的动眼神经支配减少的患者,其原本就存在的下颌骨-眼睑联合运动被激活。肌电图研究表明,当三叉神经的运动支受到刺激时,部分受试者的眼外肌在动眼神经和咀嚼肌的支配下放电;在三叉神经痛的血管减压过程中刺激脑干三叉神经运动支,发现20%的受试者发生上睑提肌收缩。这也可以解释动眼神经支配减少导致上睑下垂的原因,这与患者两侧上睑提肌发生神经性萎缩的组织学研究结果一致^[30]。此外,多数MGJW患者为单侧患病,通常无伴随症状,但在少数情况下,其可与其他眼部或全身疾病,如虹膜异色症、DRS、上直肌麻

痹、伪下斜肌亢进并存。咀嚼、下颌外侧运动、微笑、胸锁乳突肌收缩、吸吮、吐舌、Valsalva动作,甚至呼吸均会使患侧眼睑抬升,使MGJW消失^[31]。

2 眼球水平运动异常

此类疾病包括DRS和HGPPS,可能是由于展神经发育异常及眼外肌异常神经支配所引起。

2.1 DRS DRS既往被称为Stilling-Turk-Duane综合征,其是一种以先天性非进行性眼肌麻痹为特征的斜视综合征,主要特征是外转和/或内转受限,同时眼球内转时睑裂缩小,通常伴有受累眼球的后退;DRS的电生理学研究表明,控制眼球运动的神经异常支配了外直肌,导致内、外直肌异常联动,发生共同收缩^[32]。MRI显示双侧展神经发育不全或缺失,动眼神经支配异常^[5]。临床上主要分为DRS 1、2和3型,其它表型还包括杜安射线综合征(Duane-radial ray syndrome,DRRS)、Bosley-Salih-Alorainy综合征(Bosley-Salih-Alorainy syndrome,BSAS)和Athabaskan发育不良综合征(Athabaskan brainstem dysgenesis syndrome,ABDS)等。

2.1.1 DRS 1型 DRS 1型常表现为双侧受累,有明显的外展受限,正常或轻度内转受限,同时伴有睑裂狭窄,内转时眼球后退,受累眼内斜视^[26,33]。近20a的研究发现,DURS1位点的染色体区域8q12-8q13存在缺失、易位或重复等细胞遗传学异常^[34],因此除了DRS外,还会合并其他全身疾病,如染色体8q13易位断点位于羧基肽酶A6(CPA6)所导致的性腺发育异常、外生殖器发育不全和腺性尿道下裂等^[35],以及由于8q12微重复所导致的感音神经性耳聋、智力障碍、先天性心脏和肾脏缺陷等^[36]。

2.1.2 DRS 2型 DRS 2型是一种常染色体显性遗传的DRS,患者表现为单侧或双侧受累,以患眼内转受限和外斜视为特征,外展正常或轻度受限,睑裂狭窄,内转时眼球后退^[26,33]。Miyake等^[37]通过对DURS2-DRS家族的研究,发现是位于染色体2q31上的*CHN1*基因存在杂合错义突变,*CHN1*基因编码 $\alpha 2$ -chimaerin,其是一种RacGAP激活蛋白,由于 $\alpha 2$ -chimaerin的突变,导致动眼神经轴突无法支配其目标眼外肌。功能分析显示,由于*CHN1*基因变异导致展神经生长停滞,从而使得动眼神经继发性神经支配不良^[5]。

2.1.3 DRS 3型 DRS 3型临床表现为内转和外展均受限,睑裂狭窄,内转时眼球后退^[26,33]。有研究认为,神经纤维选择性放弃支配内直肌而转向支配外直肌的数量是可变的,因此DRS 1型和3型可被认作同一连续体,从而导致了不同的临床表现^[38-39]。也就是说,随着内直肌神经纤维数量的减少,导致内直肌失去力量,而外直肌在其异常收缩中获得供给,直到它们的力量平衡,这时内外直肌共同收缩,异常垂直运动更明显,造成“马缰绳效应”现象。由于展神经缺失在DRS 1型和3型中都很常见,这意味着临床上DRS的这两种亚型实际上具有相同的病理机制。

2.1.4 DRRS DRRS也称Okhiro综合征或肢端-肾-眼综合征,为常染色体显性遗传,表现为肢体畸形、Duane异常、心脏和肾脏发育异常等,其中Duane异常主要包括眼球外转受限,睑裂狭窄,内转时眼球后退^[40]。该病的致病基因为*SALL4*,其是一个非常早期的转录因子,具有8个C2H2型锌指基序,由位于染色体20q13.13-q13.2上的

SALL4 基因编码^[41], *SALL4* 基因的外显子缺失产生的截短蛋白可能抑制了野生型 *SALL4* 的表达, 导致 *SALL4* 蛋白缺乏或产生非功能性锌指基序的蛋白, 从而引起 DRRS 的发生^[42]。

2.1.5 BSAS 和 ABDS BSAS 和 ABDS 均是由纯合子 *HOXA1* 双等位基因致病变异引起, 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病。Tischfield 等^[43]对最大的 BSAS 家族进行了连锁分析, 发现了位于染色体 7p15.3-p14.3 的 *HOXA1* 致病基因。BSAS 临床表现为眼球运动障碍(水平注视性麻痹/Duane 异常)、感音神经性耳聋、可变脑血管畸形(主要累及颈动脉)、运动发育迟缓等^[44]。ABDS 与 BSAS 的不同之处在于存在中枢换气不足和智力残疾, ABDS 的其他临床表现还包括先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)、面部和延髓无力^[45]。

2.2 HGPPS HGPPS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 以严重的共轭水平眼球运动受限、进行性脊柱侧弯、眼球震颤为特征^[46], MRI 显示脑桥后正中矢状深裂, 髓质呈蝴蝶状^[5]。根据已报道的关于 HGPPS 的病例, 已经发现 *ROBO3* 是致病基因, 携带 *ROBO3* 变异的 HGPPS 患者的父母常为血缘近亲^[46]。该综合征包括一种独特的脑干畸形和某些脑干神经元通路的交叉, 而在胚胎脊髓发育过程中, *ROBO3* 在轴突引导中发挥重要作用, 其介导了神经元中线交叉, 是后脑轴突通路交叉和形态发生所必需的^[47]。

3 面部运动异常

其特征为伴有或不伴有眼动障碍的非创伤性面肌无力, 包括 CFW 和 MBS。

3.1 CFW CFW 通常是一种常染色体显性遗传疾病, 是面神经核和/或脑神经发育不良的结果。目前主要有 3 种表型, 即遗传性先天性面神经麻痹 1 型(hereditary congenital facial paresis type 1, HCFP1)、HCFP 2 型和 HCFP 3 型。

3.1.1 HCFP 1 型 HCFP 1 型是一种常染色体显性遗传的面部运动缺失或受限的疾病, 定位于染色体 3q21-q22 的 3.0 cM 区域^[48]。Tenney 等^[49]研究证明 *GATA2* 及其下游效应因子 *GATA3*, 是将菱形窝 4 运动神经元(rhombomere 4 motor neurons, r4MNs) 分化为内耳传出神经元(inner-ear efferent neuron, IEE) 所必需的, 其随后的下调驱动了最终向面部分支运动神经元(facial branchial motor neuron, FBMN) 的转变。HCFP 1 非编码变异病理性地延长了 *GATA2* 的表达而改变了这一调控框架, 从而促进了 IEE 的形成, 造成 FBMN 的减少。

3.1.2 HCFP 2 型 HCFP 2 型是一种非进行性、不对称的面神经麻痹, 可为单侧或双侧, 三支面神经所支配的肌肉麻痹各不相同, 患者可伴有听力损伤, 很少为先天性耳聋。遗传为常染色体显性遗传, 遗传位点位于 *MBS3* 基因的 10q21.3-q22.1^[50]。

3.1.3 HCFP 3 型 HCFP 3 型以双侧面神经麻痹伴双侧听力障碍为特征, 中庭发育不全, 轻度畸形, 包括耳位较低, 并向后旋转, 鼻尖上翘以及人中平滑^[50]。目前已知常染色体隐性 HCFP 3 型是位于染色体 17q21.32 上的 *HOXB1* 双等位基因突变引起的, *HOXB1* 是一种同源异型盒基因转录因子, 是胚胎脊髓和后脑中发育调控系统的一部分, 对 r4MNs 的发育至关重要^[51]。

3.2 MBS MBS 是一种罕见的非进行性的先天性神经病

理综合征, 表现为单侧或双侧非进行性面神经麻痹、眼外肌麻痹和正畸缺陷(包括牙列拥挤、牙龈肿胀和增生、牙石等), 导致吞咽和吮吸困难, 语言和面部表情发育不全, 肌肉骨骼异常, 精神功能受损, 通常不能微笑、闭嘴和咀嚼^[52-54]。MRI 显示所有 MBS 患者面神经和展神经发育不全^[5]。

MBS 也可与其他脑神经麻痹相关, 包括舌下神经、迷走神经、舌咽神经、动眼神经、前庭蜗神经、三叉神经、滑车神经和副神经, 发生率依次降低。累及动眼神经、滑车神经、展神经和面神经可导致动眼神经和神经视觉功能的缺陷, 患者常出现迟发性流泪(4-6 mo), 随后可能出现鳄鱼泪综合征、干眼和泪溢。其他眼动缺陷包括斜视、外展受限和屈光不正, 其中复合性远视散光是最常见的类型^[52]。Carta 等^[55]确定了 MBS 的 3 种临床类型, 其中 A 型(41% 的病例)表现为原在位正位, 外展和内收眼球运动完全受限; B 型(50% 的病例)表现为大角度内斜视, 交叉注视, 相对减少的集合和内收; C 型(9% 的病例)表现为大角度外斜视伴斜颈, 无集合, 垂直方向眼位偏斜。

此外, Sugarman 等^[56]在 1973 年首次发现 MBS 和 Poland 综合征并存, Herrmann 等^[57]首次提出了 Poland-Möbius 综合征(Poland-Möbius syndrome, PMS) 是一个独特的疾病, 但关于其是否是一个独立的疾病分类还是代表一个表型的变异的争论如今仍在继续。PMS 是一种罕见的先天性疾病, 以上肢和胸部发育不良为特征。上肢异常包括手臂、前臂、手发育异常(包括发育不全、并指和合指等)、胸壁异常(包括胸大肌和胸骨头的缺失或发育不全、前锯肌和肩胛骨的翼外肌畸形和胸椎侧凸等)、骨性胸壁畸形(包括漏斗胸或鸡胸)以及乳房组织发育不全等^[58]。

虽然 MBS 的典型特征与展神经和面神经核的发育不全或畸形有关, 但其病因和发病机制尚不清楚, 目前广为接受的主要是以下两种病因: (1) Tomas-Roca 等^[59]发现 *PLXND1* 和 *REV3L* 可能是 MBS 的致病基因, 动物研究表明 *PLXND1* 和 *REV3L* 可能导致面部神经分支迁移缺陷, 但迄今为止这两个基因在其他 MBS 病例中尚未再次报道。(2) 另一种与 MBS 发病机制有关的重要基因被标记为同源异型盒基因家族, 特别是 *HOXA1*、*HOXB1* 和 *SOX14* 基因, 导致 MBS 的同源异型盒基因的可能位点包括染色体 1p22、3q21-22、10q21.3-q22.1 和 13q12.2-13q13, 其中有些被标记为 *MBS1* (13q12.2-q13)、*MBS2/HCFP1* (3q21-q22) 和 *MBS3/HCFP2* (10q21.3-q22.1) 的遗传位点^[60]。虽然多数 MBS 病例是散发性的, 但同时也观察到一些家族遗传趋势, 包括常染色体显性遗传、隐性遗传和 X 连锁隐性遗传^[52,61]。

4 小结

综上所述, 随着基因检测在斜视临床上的应用, 结合神经影像学及斜视专科检查, 各类复杂性斜视的精准诊断和鉴别成为可能。对于 CCDDs, 随着遗传学和神经科学对其发病机制的揭示和深入了解, 在此基础上通过详细的术前检查, 有助于准确分型诊断和制定科学合理的手术方案, 从而达到最佳的眼位改善。需要注意的是, 虽然 CCDDs 是由于相关基因突变引起的, 但通过 CCDDs 的表型并不能完全推测其基因型, 而某个 CCDDs 相关基因的突变也不一定表现出所有相关表型, 多种诊断技术的结合在该类疾病的精准诊断中是必需的。与此同时, 目前对

CCDDs 发病的神经生物学机制的研究,特别是相关基因突变如何导致其神经发育异常的具体机制的了解仍然缺乏,该领域的研究也是神经科学的前沿领域,将对更好地理解眼球运动系统发育的过程和规律及揭示关键影响因素具有重要的科学意义和临床指导意义。

参考文献

[1] Gutowski NJ, Bosley TM, Engle EC. 110th ENMC International Workshop: the congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). Naarden, The Netherlands, 25-27 October, 2002. *Neuromuscul Disord*, 2003,13(7-8):573-578.

[2] Oystreck DT. Ophthalmoplegia and congenital cranial dysinnervation disorders. *J Binocul Vis Ocul Motil*, 2018,68(1):31-33.

[3] Chilton JK, Guthrie S. Axons get ahead: Insights into axon guidance and congenital cranial dysinnervation disorders. *Dev Neurobiol*, 2017,77(7):861-875.

[4] Whitman MC, Barry BJ, Robson CD, et al. TUBB3 Arg262His causes a recognizable syndrome including CFEOM3, facial palsy, joint contractures, and early-onset peripheral neuropathy. *Hum Genet*, 2021,140(12):1709-1731.

[5] Jia HY, Ma Q, Liang Y, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with congenital cranial dysinnervation disorders. *Orphanet J Rare Dis*, 2022,17(1):431.

[6] Xia WY, Wei Y, Wu LQ, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: an overview from genetics to management. *Children*, 2022,9(11):1605.

[7] Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extra-ocular muscles (CFEOM) and the cranial dysinnervation disorders. *Eye*, 2020,34(2):251-255.

[8] Chen MX, Huang R, Zhang YJ, et al. Phenotype, genotype, and management of congenital fibrosis of extraocular muscles type 1 in 16 Chinese families. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(3):879-889.

[9] Soliani L, Spagnoli C, Salerno GG, et al. A novel *de novo* KIF21A variant in a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles with a syndromic CFEOM phenotype. *J Neuroophthalmol*, 2021,41(1):e85-e88.

[10] 夏翠然, 时瑞兰, 南良焕, 等. 先天性眼外肌纤维化 KIF21A 基因新发现突变位点 1 家系. *中华眼科杂志*, 2022,58(3):213-214.

[11] Al-Haddad C, Boustany RM, Rachid E, et al. KIF21A pathogenic variants cause congenital fibrosis of extraocular muscles type 3. *Ophthalmic Genet*, 2021,42(2):195-199.

[12] Tischfield MA, Baris HN, Wu C, et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell*, 2010,140(1):74-87.

[13] Rzek AKA, Maher H, Kasem MA, et al. Imaging of congenital cranial dysinnervation disorders: What radiologist wants to know? *Clin Imaging*, 2021,71:106-116.

[14] Traboulsi EI, Lee BA, Mousawi A, et al. Evidence of genetic heterogeneity in autosomal recessive congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Am J Ophthalmol*, 2000,129(5):658-662.

[15] Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. *Am J Hum Genet*, 1998,63(2):517-525.

[16] Doherty EJ, Macy ME, Wang SM, et al. CFEOM3: a new extraocular congenital fibrosis syndrome that maps to 16q24.2-q24.3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999,40(8):1687-1694.

[17] Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019,30(5):314-318.

[18] Lehky T, Joseph R, Toro C, et al. Differentiating Moebius syndrome and other congenital facial weakness disorders with electrodiagnostic studies. *Muscle Nerve*, 2021,63(4):516-524.

[19] Cederquist GY, Luchniak A, Tischfield MA, et al. An inherited TUBB2B mutation alters a kinesin-binding site and causes polymicrogyria, CFEOM and axon dysinnervation. *Hum Mol Genet*, 2012,21(26):5484-5499.

[20] Tükel T, Uzumcu A, Gezer A, et al. A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter. *J Med Genet*, 2005,42(5):408-415.

[21] Munezane H, Oizumi H, Wakabayashi T, et al. Roles of collagen XXV and its putative receptors PTP σ/δ in intramuscular motor innervation and congenital cranial dysinnervation disorder. *Cell Rep*, 2019,29(13):4362-4376.e6.

[22] Natera-de Benito D, Jurgens JA, Yeung A, et al. Recessive variants in COL25A1 gene as novel cause of arthrogyrosis multiplex congenita with ocular congenital cranial dysinnervation disorder. *Hum Mutat*, 2022,43(4):487-498.

[23] Wu PX, Ma J, Zhang TY, et al. Advances in the genetics of congenital ptosis. *Ophthalmic Res*, 2022,65(2):131-139.

[24] Khalili MR, Owji N, Zarei E, et al. Consanguinity and increased risk of congenital ptosis: a case-control study from southern Iran. *J Curr Ophthalmol*, 2022,34(4):465-468.

[25] Pavone P, Cho SY, Praticò AD, et al. Ptosis in childhood: a clinical sign of several disorders: Case series reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(36):e12124.

[26] 赵军, 赵堪兴, 田裕民. 先天性颅神经异常支配性疾病及分子遗传学研究进展. *中华眼科杂志*, 2007,43(1):82-86.

[27] Alam MS, Nishanth S, Ramasubramanian S, et al. The rare phenomenon of Marcus-Gunn jaw winking without ptosis: Report of 14 cases and review of the literature. *Indian J Ophthalmol*, 2020,68(6):1132-1135.

[28] Kodsí S. Marcus Gunn jaw winking with trigemino-abducens synkinesis. *J AAPOS*, 2000,4(5):316-317.

[29] Demirci H, Frueh BR, Nelson CC. Marcus Gunn jaw-winking synkinesis: clinical features and management. *Ophthalmology*, 2010,117(7):1447-1452.

[30] Lehman AM, Dong CC, Harries AM, et al. Evidence of ancillary trigeminal innervation of levator palpebrae in the general population. *J Clin Neurosci*, 2014,21(2):301-304.

[31] Saldanha C, Daigavane S. Marcus gunn jaw-winking phenomenon and monocular elevation deficiency in association with congenital ptosis. *Cureus*, 2023,15(1):e33817.

[32] Kocamaz M, Aygıt ED, Inal A, et al. Duane retraction syndrome and accompanying ocular abnormalities. *Beyoglu Eye J*, 2019,4(1):28-31.

[33] Khorrami-Nejad M, Akbari MR, Sadeghi M, et al. Refractive features and amblyopia in Duane's Retraction Syndrome: a review of the 582 patients. *J Optom*, 2024,17(3):100508.

[34] Baris HN, Chan WM, Andrews C, et al. Complex cytogenetic rearrangements at the DURS1 locus in syndromic Duane retraction syndrome. *Clin Case Rep*, 2013,1(1):30-37.

[35] Pizzuti A, Calabrese G, Bozzali M, et al. A peptidase gene in chromosome 8q is disrupted by a balanced translocation in a duane syndrome patient. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002,43(12):3609-3612.

[36] Amouroux C, Vincent M, Blanchet P, et al. Duplication 8q12: confirmation of a novel recognizable phenotype with duane retraction syndrome and developmental delay. *Eur J Hum Genet*, 2012,20(5):580-583.

- [37] Miyake N, Chilton J, Psatha M, et al. Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science*, 2008,321(5890):839-843.
- [38] Yüksel D, Orban de Xivry JJ, Lefèvre P. Review of the major findings about Duane retraction syndrome (DRS) leading to an updated form of classification. *Vision Res*, 2010,50(23):2334-2347.
- [39] Yang HK, Kim JH, Hwang JM. Abducens nerve in patients with type 3 Duane's retraction syndrome. *PLoS One*, 2016,11(6):e0150670.
- [40] 白莹, 吴庆华, 李福祯, 等. 2个汉族 Okihiro 综合征家系的 SALL4 基因新移码变异. *中华医学杂志*, 2023,103(26):2006-2010.
- [41] Kodytková A, Amaratunga SA, Zemková D, et al. SALL4 phenotype in four generations of one family: an interplay of the upper limb, kidneys, and the pituitary. *Horm Res Paediatr*, 2024,97(2):203-210.
- [42] Ma XL, Huang R, Li G, et al. A *de novo* mutation of SALL4 in a Chinese family with Okihiro syndrome. *Mol Med Rep*, 2022,25(4):131.
- [43] Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, et al. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet*, 2005,37(10):1035-1037.
- [44] Wang HJ, He JW, Han XM, et al. *Hoxa1a*-null zebrafish as a model for studying HOXA1-associated heart malformation in bosley-salih-alorainy syndrome. *Biology*, 2023,12(7):899.
- [45] Patil SJ, Karthik GA, Bhavani GS, et al. Bosley-Salih-Alorainy syndrome in patients from India. *Am J Med Genet A*, 2020,182(11):2699-2703.
- [46] Xiu YH, Lv Z, Wang DN, et al. Introducing and reviewing a novel mutation of ROBO3 in horizontal gaze palsy with progressive scoliosis from a Chinese family. *J Mol Neurosci*, 2021,71(2):293-301.
- [47] Yi S, Qin ZL, Zhou XZ, et al. Early onset horizontal gaze palsy and progressive scoliosis due to a noncanonical splicing-site variant and a missense variant in the ROBO3 gene. *Mol Genet Genomic Med*, 2023,11(9):e2215.
- [48] Michielse CB, Bhat M, Brady A, et al. Refinement of the locus for hereditary congenital facial palsy on chromosome 3q21 in two unrelated families and screening of positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*, 2006,14(12):1306-1312.
- [49] Tenney AP, di Gioia SA, Webb BD, et al. Noncoding variants alter GATA2 expression in rhombomere 4 motor neurons and cause dominant hereditary congenital facial paresis. *Nat Genet*, 2023,55(7):1149-1163.
- [50] Singh A, Pandey PK, Agrawal A, et al. Congenital cranial dysinnervation disorders. *Int Ophthalmol*, 2017,37(6):1369-1381.
- [51] Vahidi Mehrjardi MY, Maroofian R, Kalantar SM, et al. A novel loss-of-function mutation in HOXB1 associated with autosomal recessive hereditary congenital facial palsy in a large Iranian family. *Mol Syndromol*, 2017,8(5):261-265.
- [52] Monawwer SA, Ali S, Naeem R, et al. Moebius syndrome: an updated review of literature. *Child Neurol Open*, 2023,10:2329048X231205405.
- [53] Magnifico M, Cassi D, Gandolfini M, et al. Orthodontics and Moebius syndrome: an observational study. *Minerva Stomatol*, 2018,67(4):165-171.
- [54] Chen B, Li LX, Zhou LL. Dental management of a patient with Moebius syndrome: a case report. *World J Clin Cases*, 2021,9(24):7269-7278.
- [55] Carta A, Mora P, Neri A, et al. Ophthalmologic and systemic features in Möbius syndrome an Italian case series. *Ophthalmology*, 2011,118(8):1518-1523.
- [56] Sugarman GI, Stark HH. Möbius syndrome with Poland's anomaly. *J Med Genet*, 1973,10(2):192-196.
- [57] Herrmann J, Pallister PD, Gilbert EF, et al. Studies of malformation syndromes of man XXXXI B: nosologic studies in the Hanhart and the Möbius syndrome. *Eur J Pediatr*, 1976,122(1):19-55.
- [58] Glass GE, Mohammedali S, Sivakumar B, et al. Poland-Möbius syndrome: a case report implicating a novel mutation of the PLXND1 gene and literature review. *BMC Pediatr*, 2022,22(1):745.
- [59] Tomas-Roca L, Tsaalbi-Shtylik A, Jansen JG, et al. De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Möbius syndrome. *Nat Commun*, 2015,6:7199.
- [60] De Stefani E, Nicolini Y, Belluardo M, et al. Congenital facial palsy and emotion processing: The case of Moebius syndrome. *Genes Brain Behav*, 2019,18(1):e12548.
- [61] Carta A, Favilla S, Calzetti G, et al. The epidemiology of Moebius syndrome in Italy. *Orphanet J Rare Dis*, 2021,16(1):162.