

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.06.0543

论著

# 共同性外斜视家系的 *TMC3* 基因错义突变研究

高雅<sup>1</sup>, 周文涛<sup>1</sup>, 李佳迅<sup>1</sup>, 李津<sup>2</sup>, 史学锋<sup>1</sup>

(1.天津医科大学眼科临床学院, 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, 天津 300020; 2.天津医科大学基础医学院细胞生物学系, 天津 300070)

**摘要** 目的: 利用全外显子组测序检测, 探讨与共同性外斜视相关的致病突变。方法: 招募了2个中国汉族共同性外斜视家系的4例患者以及10名健康人(其中8人为家系外受试者)。2个共同性外斜视家系的先证者均在儿童期被诊断为共同性外斜视, 父母中有一方也患有共同性外斜视。提取所有受试者外周血基因组DNA, 应用全外显子组测序技术进行变异检测。使用Sanger测序检验得到的变异, 通过生物信息学工具预测评估变异的致病性, 通过蛋白质结构预测探究突变的作用机制。结果: 在2个独立的共同性外斜视家系的4例患者中都检测出了 *TMC3* 基因 c.1177C>T (p.R1259C) 的错义突变, 而在所有10名健康受试者中均未发现此突变。该突变表现出与疾病共分离的现象。此外, 该突变在2个家系中均通过了Sanger测序验证, 并表现为显性遗传模式。该突变位于 *TMC3* 的保守区域, 对其蛋白质结构的预测发现突变可能通过降低 *TMC3* 蛋白的稳定性发挥致病作用。结论: *TMC3* 基因 c.1177C>T (p.R1259C) 错义突变可能为共同性外斜视新的致病突变。

**关键词** 共同性外斜视; *TMC3*; 遗传变异; 全外显子组测序

中图分类号 R77

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)06-0543-05

## Study on missense mutation of *TMC3* gene in families with concomitant exotropia

GAO Ya<sup>1</sup>, ZHOU Wentao<sup>1</sup>, LI Jiaxun<sup>1</sup>, LI Jin<sup>2</sup>, SHI Xuefeng<sup>1</sup>

(1.Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; 2.Department of Cell Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To identify pathogenic mutations associated with concomitant exotropia with whole exome sequencing. **Methods:** Four patients with concomitant exotropia from 2 Han Chinese families with concomitant exotropia and 10 healthy subjects (8 of whom were out-of-family subjects) were recruited. The probands of both families were diagnosed with concomitant exotropia in childhood, and one of the parents also had concomitant exotropia. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood of all subjects, and whole exome sequencing was applied to detect variants. The variants obtained were examined using Sanger sequencing. Moreover, the pathogenicity of the variants was assessed by predictive bioinformatics tools. The mechanism of action of the mutations was also explored by protein structure prediction. **Results:** By whole exome sequencing, a missense mutation of the *TMC3* gene c.1177C>T (p.R1259C) was detected in 4 patients from 2 independent pedigrees with concomitant exotropia, while this mutation was not found in all 10 healthy subjects. The mutation showed co-segregation with the disease. In addition, the mutation was verified by Sanger sequencing in 2 pedigrees and showed a dominant mode of inheritance. The mutation was located in a conserved region of *TMC3*, and predictions of its protein structure suggested that the mutation might play a pathogenic role by reducing the stability of the *TMC3* protein. **Conclusions:** A missense mutation c.1177C>T (p.R1259C) of *TMC3* gene may be a new causative mutation of concomitant exotropia.

**Key words** concomitant exotropia; *TMC3*; genetic variants; whole exome sequencing

共同性外斜视(concomitant exotropia, XT)是指眼球运动无限制, 眼位向外偏斜, 不随注视方向的改变而变化, 也不因注视眼的改变而变化的一种疾病。XT在亚洲人群中比在欧洲人群中更为常见。XT

患者需要早期诊断, 如治疗不及时, 可导致弱视、立体视觉丧失等眼部问题, 并影响身心健康。迄今为止, 斜视的发病机制尚不十分明确, 可能与多种因素有关。长期以来, 遗传因素被认为在多种类型斜视的发生中具有重要作用。有学者通过荟萃分析发现遗传因素对斜视的影响达92%<sup>[1]</sup>。Hu等<sup>[2]</sup>研究发现, 外斜视的遗传率高达81.3%。还有学者研究双胞胎的斜视患病情况时发现, 同卵双胞胎的斜视表型一致率为70%~80%, 异卵双胞胎为30%~40%<sup>[3]</sup>。此外, 近亲家庭中斜视的患病率高于一般人群<sup>[4]</sup>。在对

基金项目 天津市131创新型人才团队项目(201936); 天津市自然科学基金项目(21JCYBJC00780); 天津市卫生健康科技项目(TJWJ2023ZD008); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-016A)

作者简介 高雅(1997-), 女, 硕士在读, 研究方向: 斜视弱视及小儿眼科; 通信作者: 史学锋, E-mail: shixf\_tmj@163.com。

共同性斜视的研究中,Maconachie等<sup>[5]</sup>发现遗传因素对共同性斜视患病率存在显著影响。Mohny等<sup>[6]</sup>和Pennefather等<sup>[7]</sup>分别发现,共同性斜视家族史为共同性斜视的一个重要危险因素。然而到目前为止,仅报道了少数XT相关的基因。随着测序技术的发展,尤其是全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)技术的出现,为发现XT的致病基因提供了助力,与既有测序方法相比,WES成本更低,效率更高,目前已成为探究各种复杂疾病遗传学病因的常用手段。

本研究报道了两个独立的中国汉族XT家系,应用WES发现两个家系存在相同的TMC3基因杂合错义突变,初步探讨了遗传因素对XT的影响。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究招募了2名中国汉族XT家系的核心家庭成员,包括先证者及其父母(图1A)以及家系外的8名健康受试者。2个家系中先证者及其父母一方均患有本病。家系1先证者:女性,8岁,于7岁时诊断为XT,近距离和远距离测量外斜视度数均为-20 PD。该先证者母亲患有XT,但父亲为健康者。家系2先证者:男性,2岁,于3个月时诊断为XT,近距离和远距离测量外斜视度数均为-55 PD。该先证者父亲患有XT,而母亲为健康者。本研究受试者包括4例患者和10名健康人。所有受试者均由专业眼科医生进行斜视专科检查。本研究遵守赫尔辛基宣言,并获得天津市眼科医院医学伦理委员会批准(编号:202015),所有受试者均了解本研究的具体情况并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血样采集和提取基因组DNA** 采集2个XT家系的4例斜视患者以及10名健康人的外周血血样。对所有受试者血样逐一编号,每一份标号后的血样均按照标准操作抽提基因组DNA,用Nano-Drop2000分光光度计测定DNA样品浓度和纯度。

**1.2.2 全外显子组捕获和测序** 取2 μg基因组DNA,使用雾化或超声技术先将其打断成200~300 bp的片段,再利用末端修复技术将这些DNA片段的末端转变为平末端,并在5'端加上磷酸基团,3'端加A(腺嘌呤)。然后将接头序列加到DNA片段两端,经过扩增后完成文库的制备。使用SureSelect Human All Exon V6 (Agilent)进行外显子组捕获,具体操作为取文库中经变性变为单链的DNA,将其与SureSelect Human All Exon V6的探针进行杂交,然后加入链霉亲和素磁珠,完成外显子的捕获。之后洗脱掉未杂交的片段,回收杂交片段并进行扩增,更

新文库。最后将经过质控获得的合格外显子序列应用Illumina Novaseq 6000平台进行外显子组测序,得到初始数据。

**1.2.3 WES的数据分析** 原始测序文件采用Illumina bcf2fastq软件处理,生成fastq数据。移除接头序列和低质量读数。接下来,使用Burrows Wheeler Aligner(bwa)将fastq数据与Hs37d5参考人类基因组比对,产生150个碱基对(bp)成对的末端读长。重复读长用sambamba工具标记。

测序读长与人类参考基因组hg19匹配后,通过Samtools完成单核苷酸变异(SNVs)和基因的插入和缺失(INDELs)的调用,然后对变异进行过滤,剔除质量较低的读长。测序数据达到以下标准后再用ANNOVAR(版本20180416)进行注释:(1)读取深度>4。(2)变异质量>20;均方根映射质量>30。

**1.2.4 有害变异的鉴定** 考虑到外斜视的患病率和突变的保守性,可能存在的有害遗传变异需要达到以下标准:(1)变异位于外显子或剪接位点。(2)功能注释应为无义SNVs、翻译提前终止、终止密码子缺失、位于剪接供体/受体的移码突变或INDELs(插入或缺失)。(3)SIFT和Polyphen-2注释为“有害”,CADD评分>25。(4)在1000 G、gnomAD(2.1.1版本)和ChinaMAP数据库的东亚人群(EAS)中变异等位基因频率均小于0.01。

然后对符合条件的突变进行分析,根据本研究所采集家系的亲属关系确认其可能的遗传模式。在常染色体显性遗传模型中,先证者和同样患有XT的父亲或母亲携带相同的杂合突变,而未患有XT的父亲或母亲不携带;对于常染色体隐性模型,先证者和同样患有XT的父亲或母亲携带纯合突变,而未患有XT的父亲或母亲携带杂合突变。

**1.2.5 突变功能分析** 通过DUET对突变前后的蛋白质稳定性进行预测。并且为了更加详细和直观的研究,通过AlphaFold进一步预测突变前后的蛋白质结构并进行对比。此外,通过HPA数据库探究突变基因在不同组织中的表达水平。

**1.2.6 Sanger测序** 对外周血样本提取的基因组DNA进行PCR反应,具体步骤如下:(1)设计引物:PCR反应的寡核苷酸引物设计通过Primer 3网站来完成(表1)。(2)配制PCR反应体系:1个反应体系的体积为50 μL。反应体系包括2×Phanta Max Buffer 25 μL,dNTP Mix 1 μL,上游引物2 μL,下游引物2 μL,Phanta Max Super-Fidelity DNA聚合酶1 μL,模板DNA 2 μL,ddH<sub>2</sub>O 17 μL。(3)设置PCR反应程序:程序设置为预变性95℃ 3 min,变性95℃

15 s,退火 56~72℃(以引物的  $T_m$  值为准)15 s,延伸 72℃ 30~60 s/kb(视扩增序列长度而定),彻底延伸 72℃ 5 min,其中变性、退火及延伸这 3 个步骤共进行 25~35 个循环。按程序跑完后,最终获得 PCR 产物。然后将 PCR 产物进行凝胶电泳,配制 1.5%的琼

脂糖凝胶,再分别取 1  $\mu$ L 上样缓冲液与 4  $\mu$ L PCR 产物混合后进行电泳,电泳程序设置为 130 V 30 min,电泳结果为阳性则继续进行下一步,若为阴性则重复上述步骤。使用琼脂糖凝胶电泳法检测 PCR 产物的目的条带,检测出条带后进行进一步测序。

表 1 *TMC3* 引物序列Tab.1 *TMC3* primer sequences

基因	染色体位置	长度	上游引物 5'→3'	下游引物 5'→3'
<i>TMC3</i>	Chr15:81641623-81642013	391 bp	CTGCCCTATCCCTCCTCTTG	TGGAAGCCACTGATCCAAT

## 2 结果

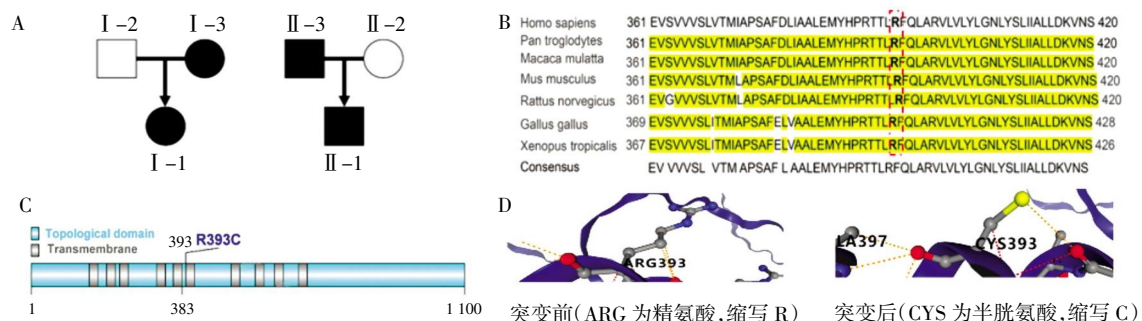
**2.1 受试者的临床表型** 第 1 家系共 3 人,包括 I-1(女,先证者)、I-2(先证者父亲)和 I-3(先证者母亲)。I-1 患有 XT,年龄 8 岁,诊断年龄 7 岁,近距离和远距离测量外斜视度数均为-20 PD,右眼矫正视力: +0.75 DC(柱镜)×80°=1.0,左眼矫正视力: +0.25 DS(球镜)+0.50 DC(柱镜)×80°=1.0。I-2 为健康人,年龄 32 岁,两眼均正位,两眼裸眼视力均为 1.0;I-3 同样患有 XT,年龄 32 岁,诊断年龄 6 岁,近距离外斜视度数为-35 PD,远距离外斜视度数为-30 PD,右眼矫正视力: +0.50 DS-0.50 DC×180°=1.0,左眼矫正视力: +0.50 DS-0.50 DC×180°=1.0。

第 2 家系共 3 人,包括 II-1(男,先证者)、II-2(先证者母亲)和 II-3(先证者父亲)。II-1 患有 XT,年龄 2 岁,诊断年龄 3 个月,近距离和远距离测量外斜视度数均为-55 PD,右眼矫正视力: +1.00 DS=0.4,左眼矫正视力: +1.25 DS=0.4。与第 1 家系不同,在此家系中,先证者母亲 II-2 为健康人,年龄 32 岁,两眼均正位,右眼裸眼视力 1.0,左眼矫正视力: +0.75 DS+0.50 DC×85°=1.0;而先证者父亲 II-3 同为 XT 患者,年龄 33 岁,诊断年龄 5 岁,近距离外斜视度数为-20 PD,远距离外斜视度数为-16 PD,右眼矫正视力: +0.75 DC×90°=1.0,左眼矫正视力: +1.00 DC×100°=1.0。

**2.2 2 个家系均存在 *TMC3* 杂合错义变异** 本研究发现,在 2 个中国汉族 XT 家系中,所有患者携带的 *TMC3* 基因均发生了(NM\_001080532:c.C1177T:p.R393C)杂合错义突变。在 10 名健康者中均未检测到相应突变。突变表现出与疾病共分离的现象。此外,该突变符合显性遗传模式。

**2.3 *TMC3* 突变鉴定为有害变异** *TMC3*:c.C1177T 等位基因在人群中的发生频率低于 1%,并且在东亚人群中显著高于其他人群(gnomAD\_EAS=0.002vs gnomAD\_ALL=0.000 3,1 000G\_EAS=0.002vs 1 000G\_ALL=0.000 798,ChinaMap=0.002),这与 XT 患病率流行病学数据一致。此外,该变异被多个数据库标注为有害性(CADD 评分:34.0,SIFT 预测为 D,Polyphen-2 预测为 D)。上述发现表明该突变符合 ClinGen 推荐的 ACMG PP3(支持证据)标准。

**2.4 *TMC3* (p.R393C) 的影响** 该变异位于 *TMC3* 蛋白拓扑结构域中的高度保守区域(图 1B、1C)。对突变是否影响蛋白质的结构进行研究发现,该突变造成精氨酸到半胱氨酸的转变,消除了 393 位的正电荷(图 1D),并通过破坏静电相互作用导致蛋白质稳定性降低( $\Delta G = -0.893$  kcal/mol)。此外,AlphaFold 分析结果表明,变异改变了蛋白质的结构(图 2A)。并且还发现 *TMC3* 显著表达在小脑和脑桥(图 2B)。

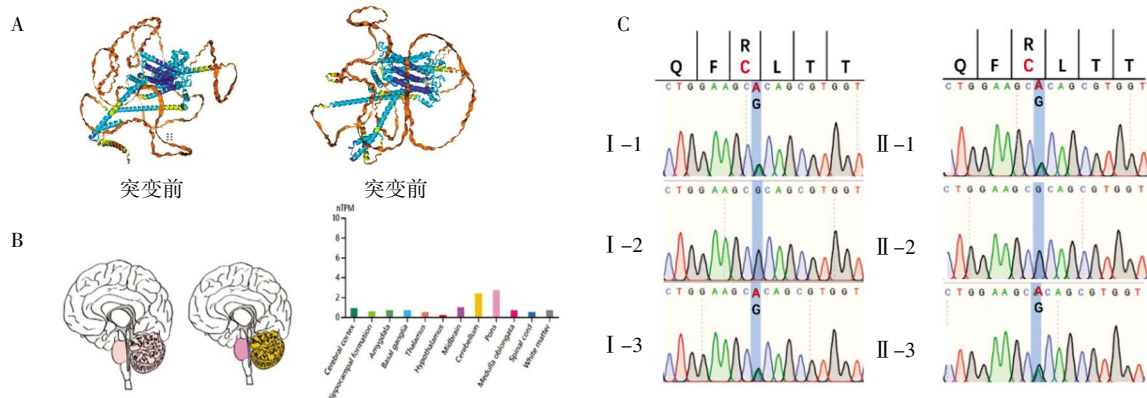


注: A:两个共同性外斜视家庭的家系图; B:突变位于 *TMC3* 蛋白的高度保守区域; C:*TMC3* 蛋白的拓扑结构域; D:*TMC3* 蛋白结构发生突变

图 1 两个共同性外斜视家系中发现的 *TMC3* 基因突变Fig. 1 The *TMC3* gene mutation found in two families with XT

2.5 *TMC3* 突变通过 Sanger 测序验证 Sanger 测序结果如峰图所见(图 2C),*TMC3*:c.C1177T 杂合

突变在 2 个 XT 家系中都得到了验证,并且与显性遗传模式一致。



注:A:AlphaFold 分析的蛋白质结构变化;B:左:*TMC3* 在不同脑区表达水平,表达较高的区域以红色突出显示;右:根据人类蛋白质数据库(Human Protein Atlas,HPA),柱状图显示 *TMC3* 在不同脑区表达水平;C:Sanger 测序结果,*TMC3* p.R1259C 突变在读长中突出显示

图2 *TMC3* 基因的表达及突变验证

Fig. 2 Expression and mutation validation of *TMC3* gene

### 3 讨论

目前研究表明,斜视的发病机制主要包括两方面:中枢源性和外周源性。外周源性因素对斜视的影响已被广泛研究,其中大多数为特殊类型斜视,在斜视患者中的比例不足 5%,其余超过 90%的斜视(主要是共同性斜视)发病部位位于中枢神经系统,但确切的发病机制尚不清楚。遗传因素被认为在共同性斜视的发生中具有中重要作用,其可能影响中枢神经系统的发育。既往报道的共同性斜视的潜在致病基因主要来源于对欧美人共同性内斜视的研究,例如研究表明 *STBMS1* 与原发性非综合征性共同性内斜视的发生有密切关系<sup>[8]</sup>,位于 21 号染色体的 *WRB* 被认为是共同性内斜视的易感基因座<sup>[9]</sup>。目前对 XT 的致病或易感基因的报道仍然较少。刘桂香等<sup>[10]</sup>发现 *ARIX* 基因突变可能与 XT 相关。*ARIX* 基因编码脑干运动神经元和眼球运动神经的必需蛋白,该基因突变会降低其编码蛋白的表达量。Li 等<sup>[11]</sup>在一个 3 代 XT 家系中发现了新的基因突变,他们发现了 *PCDHA1-7* 的基因组区域的重复和 *COL3A1* 基因的杂合突变 c.3775G>a (p.A1259T) 以及 *NCOA7* 基因中氨基酸 S165 的缺失。*PCDHA1-7* 敲除小鼠的视力呈下降趋势,*COL3A1* 基因参与神经元迁移过程,*NCOA7* 基因敲除小鼠的视皮层中一些神经元数目减少。在神经影像学方面,静息状态功能磁共振成像证实了共同性斜视初级皮层的功能障碍<sup>[12]</sup>。研究发现,XT 患者的视觉相关区域和丘脑的自发神经活动出现异常,提示 XT 患者视觉中枢存在神经功能障碍<sup>[13]</sup>。

本研究分析了 2 个 XT 家系的遗传特征,揭示了 2 个家族都有 *TMC3* 基因突变。*TMC3* 基因位于

染色体 15q25.1 上,可能参与质膜组成,与离子通道相关,参与离子跨膜转运。*TMC* 蛋白作为一类离子通道样膜蛋白,包括 *TMC1*、*TMC2*、*TMC3*、*TMC4*、*TMC5*、*TMC6*、*TMC7* 和 *TMC8*,这些蛋白都是保守的膜蛋白。在哺乳动物中,这 8 种蛋白根据基因结构的相似性又可分为 3 个亚家族,分别是 A 亚家族(*TMC1*、2 和 3)、B 亚家族(*TMC5* 和 6)和 C 亚家族(*TMC4*、7 和 8)。在结构上,A 亚家族中蛋白的长度均为 757~1 130 个氨基酸,但是 *TMC3* 蛋白存在一些不同,其羧基末端有一条长尾链;B 亚家族的两个蛋白在氨基酸残基上表现出 31%的相同性,并且在它们的保守区域内,内含子存在>92%的保守性;C 亚家族的 3 种蛋白是 3 个家族中最短的蛋白,*TMC4*、7 和 8 对应的氨基酸残基数目分别是 694、726 和 722,这一亚家族蛋白的同一性为 29%~33%,与 B 亚家族类似,它们在基因上的内含子也存在>92%的保守性。在功能上,*TMC* 蛋白与多种动物的感觉运动功能相关,在多种器官中起着重要作用,其中 *TMC1* 和 *TMC2* 蛋白在内耳毛细胞中大量表达,介导耳朵中的听觉传导<sup>[14]</sup>,这两种蛋白对应的基因突变可造成听力损失甚至耳聋,*TMC4* 和 *TMC7* 蛋白也在毛细胞中表达,但其对听力的功能尚不知晓。目前,A 亚家族中的 *TMC1* 和 *TMC2* 蛋白已经得到了深入的研究。其作用机制表现在通过改变离子通道,影响神经元的正常发育或机械电传导过程。既往研究发现,小鼠体内的 *TMC1* 和 *TMC2* 蛋白是将机械信息转化为电信号的机械敏感离子通道的一部分,并且是毛细胞机械电传导所必需的<sup>[14]</sup>,且 *TMC1* 突变小鼠会出现毛细胞钾电流的改变。除了广泛研究的 *TMC1* 和 *TMC2* 蛋白,近来也有对 B 亚



家族中 *TMC6* 蛋白作用机制的探讨。研究发现, *TMC6* 蛋白在背根神经节神经元中大量表达,且 *TMC6* 蛋白的缺失会增加神经元胞质中游离锌的浓度,激活 M 通道(一种影响细胞膜电位和兴奋性的通道),导致背根神经节神经元的细胞膜静息电位出现超极化,进而抑制神经元的兴奋性<sup>[15]</sup>。这些结果表明 *TMC* 家族在神经元信号的传递和电位变化中是不可或缺的。目前人们对 *TMC3* 基因的功能尚知之甚少,但一些研究表明, *TMC3* 基因在神经通路中发挥作用。在小鼠不同类型感觉神经的转录组研究中发现, *TMC3* 在颈静脉结节复合体中选择性表达<sup>[16]</sup>。小鼠的颈静脉结节复合体由大约 2 000 个神经元组成,这些神经元来自神经嵴和神经板,它们组成了一种迷走神经结构。这些结构广泛分布于脊髓的周围神经节及内脏器官中,传递大量的感觉信息。*TMC3* 蛋白可能参与了颈静脉结节复合体的发育、神经支配以及感觉传导,但具体的机制仍需进一步探讨。还有一项转基因小鼠研究报道了 *TMC3* 基因在神经节外神经元中表达<sup>[17]</sup>。在 MJD84.2 SCA3 (脊髓小脑性共济失调 3 型)进行性神经退行性疾病小鼠模型中, *TMC3* 基因在纹状体和脑干中的表达显著改变,并且其突触通路和轴突引导过程发生显著变化<sup>[18]</sup>。本研究发现, *TMC3* 在小脑和脑桥表达。众所周知,小脑和脑桥与眼球运动功能密切相关。有关 *TMC3* 基因突变是否影响小脑和脑桥的神经发育及其功能,国内外尚无报道。但是既往研究表明, *TMC* 蛋白表达变化可能影响细胞和神经回路的兴奋性<sup>[19]</sup>,例如与 *TMC3* 属于同家族的 *TMC6* 蛋白缺失可以抑制神经元的兴奋性<sup>[15]</sup>,推测 *TMC3* 功能可能与之相似。此外,在果蝇的研究中发现,与哺乳动物 *TMC* 蛋白同源的 *TMC* 蛋白表达缺失会引起运动功能缺陷<sup>[20]</sup>。推测 *TMC3* 基因突变可能通过上述神经功能改变,影响小脑和脑桥的功能,从而引起眼球运动调控的异常并诱发斜视。

综上所述,本研究表明, *TMC3* 基因 c.1177C>T (p.R1259C) 错义突变可能为 XT 的致病突变,据笔者了解,该突变为首次报道。该突变可能降低了 *TMC3* 蛋白的稳定性,从而可能影响神经元离子通道和神经信号转导及眼球运动相关的神经系统发育。但是 *TMC3* 基因突变的具体致病机制、突变对蛋白质表达和功能的影响仍然需要进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] WILMER J B, BACKUS B T. Genetic and environmental contributions to strabismus and phoria: evidence from twins[J]. *Vision Res*, 2009, 49(20):2485–2493.
- [2] HU D N. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China[J]. *J Med Genet*, 1987, 24(10):584–588.
- [3] MATSUO T, HAYASHI M, FUJIWARA H, et al. Concordance of strabismic phenotypes in monozygotic versus dizygotic twins and other multiple births[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2002, 46(1):59–64.
- [4] ÇORAK EROĞLU F, OTO S, ŞAHİN F İ, et al. The role of heredity and the prevalence of strabismus in families with accommodative, partial accommodative, and infantile esotropia[J]. *Turk J Ophthalmol*, 2020, 50(3):143–150.
- [5] MACONACHIE G D, GOTTLOB I, MCLEAN R J. Risk factors and genetics in common comitant strabismus: a systematic review of the literature[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(9):1179–1186.
- [6] MOHNEY B G, ERIE J C, HODGE D O, et al. Congenital esotropia in Olmsted County, Minnesota[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(5):846–850.
- [7] PENNEFATHER P M, CLARKE M P, STRONG N P, et al. Risk factors for strabismus in children born before 32 weeks' gestation[J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(5):514–518.
- [8] RICE A, NSENGIMANA J, SIMMONS I G, et al. Replication of the recessive STBMS1 locus but with dominant inheritance[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(7):3210–3217.
- [9] SHAABAN S, MACKINNON S, ANDREWS C, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for comitant esotropia and suggests a parent-of-origin effect[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10):4054–4064.
- [10] 刘桂香, 赵会元, 孔庆兰, 等. 共同性外斜视 ARIX 基因多态性研究[J]. *眼科研究*, 2007, 27(1):57–60.
- [11] LI J, MA Y, ZHOU W, et al. Novel variants identified in a three-generation family with concomitant exotropia[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5):688.
- [12] YAN X, WANG Y, XU L, et al. Altered functional connectivity of the primary visual cortex in adult comitant strabismus: a resting-state functional MRI study[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(3):316–323.
- [13] XI S, YAO J, ZHANG S, et al. Disrupted neural signals in patients with concomitant exotropia[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(5):650–659.
- [14] PAN B, GELEOC G S, ASAI Y, et al. TMC1 and TMC2 are components of the mechanotransduction channel in hair cells of the mammalian inner ear[J]. *Neuron*, 2013, 79(3):504–515.
- [15] AN Y, HU J, HAO H, et al. The transmembrane channel-like 6 (TMC6) in primary sensory neurons involving thermal sensation via modulating M channels[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1330167.
- [16] KÄELBERER M M, CACERES A I, JORDT S E. Activation of a nerve injury transcriptional signature in airway-innervating sensory neurons after lipopolysaccharide-induced lung inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5):L953–L964.
- [17] LEON-MERCADO L, TINAJERO A, GAUTRON L. Evidence of extraganglionic vagal mechanoreceptors in the mouse vagus nerve[J]. *J Anat*, 2023, 243(6):936–950.
- [18] TOONEN LJA, OVERZIER M, EVERS M M, et al. Transcriptional profiling and biomarker identification reveal tissue specific effects of expanded ataxin-3 in a spinocerebellar ataxia type 3 mouse model[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1):31.
- [19] LIU S, WANG S, ZOU L, et al. TMC1 is an essential component of a leak channel that modulates tonotopy and excitability of auditory hair cells in mice[J]. *Elife*, 2019, 8:e47441.
- [20] GUO Y, WANG Y, ZHANG W, et al. Transmembrane channel-like (tmc) gene regulates drosophila larval locomotion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(26):7243–7248.

(2024-06-30 收稿)