

TBX6 相关先天性脊柱侧凸
——一种由国人定义的全新先天性脊柱侧凸亚型

吴 南^{1,2,3,4}, 李国壮^{1,2,3}, 吴志宏^{2,3,4,5}, 仇建国^{1,2,3,4}, 邱贵兴^{1,2,3,4}

中国医学科学院北京协和医院¹ 骨科² 骨骼畸形遗传学研究北京市重点实验室³ 脊柱畸形大数据研究与应用重点实验室⁴ 疑难重症及罕见病国家重点实验室⁵ 医学科学研究中心, 北京 100730

通信作者: 吴 南, E-mail: dr.wunan@pumch.cn
邱贵兴, E-mail: qguixing@126.com

【摘要】先天性脊柱侧凸 (congenital scoliosis, CS) 是起源于胚胎期脊柱发育异常的先天性脊柱畸形, 具有进展快、畸形重、并发症多等特点, 给患者及家庭带来了沉重的经济和精神负担。目前, 对于脊柱畸形的病因学治疗尚无良策。因缺乏早期预测手段, 患者多在出现畸形外观时才发现, 治疗方法多以支具或手术控制病情发展的被动、保守或创伤性治疗为主。因此, 探索脊柱畸形早期的诊断方法和有效的病因学干预靶点是当前国际研究的热点。近 10 年来, 北京协和医院骨科团队专注于 CS 的分子遗传学研究和临床应用, 牵头建立了国际多中心骨骼畸形遗传研究体系; 通过大规模队列研究, 发现并论证了 TBX6 基因无效变异联合常见亚效等位基因共同导致 CS, 建立了一套基因型-表型整合分析方法, 成功定义了一种全新的 CS 疾病亚型——TBX6 相关先天性脊柱侧凸, 并实现了临床对于这一独特亚型的精准预测; 率先开设骨骼畸形遗传门诊, 实现研究成果的临床转化, 为骨骼畸形病因学研究及临床应用提供了新范式。

【关键词】先天性脊柱侧凸; TBX6; TBX6 相关先天性脊柱侧凸; 分子遗传学; 临床应用

【中图分类号】 R682. 1; R816. 8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081 (2022) 05-0719-06

DOI: 10. 12290/xhyxzz. 2022-0339

TBX6-associated Congenital Scoliosis:
A New Congenital Scoliosis Subtype Defined by Chinese

WU Nan^{1,2,3,4}, LI Guozhuang^{1,2,3}, WU Zhihong^{2,3,4,5}, ZHANG Jianguo^{1,2,3,4}, QIU Guixing^{1,2,3,4}

¹Department of Orthopaedic Surgery, ²Beijing Key Laboratory for Genetic Research of Skeletal Deformity, ³Key Laboratory of Big Data for Spinal Deformities, ⁴State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, ⁵Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: WU Nan, E-mail: dr.wunan@pumch.cn
QIU Guixing, E-mail: qguixing@126.com

【Abstract】 Congenital scoliosis (CS) is a congenital spinal deformity that originates from abnormal spinal development in embryo. Characterized by rapid progression, severe deformity, and many complications,

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-051, 2021-I2M-1-052, 2020-I2M-C&T-B-030); 中央级公益性科研院所基本科研项目 (2019PT320025)

引用本文: 吴南, 李国壮, 吴志宏, 等. TBX6 相关先天性脊柱侧凸——一种由国人定义的全新先天性脊柱侧凸亚型 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 719-724. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0339.

CS brings heavy economic and mental burden to patients and their families. At present, there is no good treatment for the etiology of spinal deformity. Due to the lack of early prediction methods, patients are often not detected until the appearance of malformation, and the treatment is mainly passive, conservative or traumatic treatment with braces or surgery to control the progression of the disease. Therefore, the exploration of early diagnosis methods and effective etiological intervention targets for spinal deformity is currently an international research hotspot. The orthopaedic team of Peking Union Medical College Hospital, focusing on the molecular genetics research and clinical application of CS, has built the world leading genetic research system of skeletal deformity. Through a multi-center large-scale cohort study, the team has found and demonstrated that compound inheritance of a rare null mutation and a hypomorphic allele of *TBX6* led to CS. A set of genotype-phenotype integrated analysis method has been established, which successfully defined a new subtype of CS (TBX6-associated congenital scoliosis, TACS) and realized accurate clinical prediction of this unique subtype. With the establishment of the first genetics clinic of skeletal deformity in China, the clinical transformation of research results can thus be realized, providing a new paradigm for the etiology research and clinical application of skeletal deformity.

【Key words】 congenital scoliosis; *TBX6*; TBX6-associated congenital scoliosis; molecular genetics; clinical practice

Funding: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-051, 2021-I2M-1-052, 2020-I2M-C&T-B-030); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019PT320025)

Med J PUMCH, 2022,13(5):719-724

先天性脊柱侧凸 (congenital scoliosis, CS) 是起因于胚胎期脊柱发育异常的先天性脊柱畸形, 具有进展快、畸形重、并发症多等特点, 如未得到及时诊断和治疗, 随着年龄增长及身体发育, 畸形逐渐加重, 将影响患者的心肺功能。脊柱畸形的加重也可造成神经功能损害, 患者出现双下肢感觉及运动功能异常, 严重影响生活质量及寿命。CS 患者常合并椎管内畸形、先天性心脏病、泌尿系统及消化道畸形等多种先天发育障碍^[1], 手术治疗极为困难, 且严重畸形可能需要多次矫形手术, 给患者及家庭带来沉重的经济负担和心理压力^[2]。

2018 年, 国家卫生健康委员会、科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等五部门联合发布了《第一批罕见病》目录, 共涉及 121 种疾病, CS 即包含其中^[3]。2021 年, 国务院办公厅在《国家残疾预防行动计划 (2021—2025 年)》中明确聚焦骨骼肌肉等先天性结构畸形, 开展筛查诊治等工作, 促进早发现早治疗, 减少先天性骨骼畸形所致的残疾。2022 年, 全国卫生健康工作会议提出深入推进健康中国行动, 推进脊柱侧弯监测等学校健康工作, 教育部也在答复政协提案的函中表示将脊柱弯曲异常纳入学生常见病监测网络。但是, 目前对于 CS 的筛查方式匮乏, 针对病因的治疗尚无良策。因缺乏早期预测手段, 患者多在出现外观畸形时才被发现, 治疗方法仅能以保守性的支具或创伤性

的手术控制病情发展。因此, 探索 CS 早期的诊断方法和有效的病因学干预靶点是当前国际研究的热点。

近 10 年来, 北京协和骨科团队相继牵头建立了“系统解析脊柱畸形及相关合并症” (Deciphering disorders Involving Scoliosis and COmorbidities, DISCO, <http://discostudy.org/>) 研究协作组, 构建了我国首个国际领先的骨骼畸形遗传研究体系, 发现并论证了 *TBX6* 基因无效变异联合常见亚效等位基因共同导致 CS, 首次定义了一种全新的 CS 疾病亚型——TBX6 相关先天性脊柱侧凸 (TBX6-associated congenital scoliosis, TACS), 搭建了 TACScore 预测系统以评估临床 TACS 的患病风险, 建立了 TACS 基因剂量模型。该模型获得了世界广泛认可, 被命名为“中国模型”, 为学界深入理解 CS 的分子机制提供了重要依据。同时, 我国首个骨骼畸形遗传门诊在北京协和医院建立, 实现了研究成果的临床转化应用。

1 一种古老而又年轻的疾病——CS

CS 是指由胚胎期脊柱发育异常引起的先天性脊柱畸形, 根据其椎体发育异常情况, 可分为形成障碍型 (CS I 型)、分节不良型 (CS II 型) 及混合型 (CS III 型) 三种^[4]。CS 在新生儿中的发病率约为 $(0.5 \sim 1) / 1000$ ^[5]。在临床上, CS 指因椎体结构异常导致脊柱 Cobb 角 $> 10^\circ$, 大体表现为直立时两肩不

等高、胸廓不对称，出现一侧腰部皱褶皮纹、向前弯腰出现两侧背部不对称（“剃刀背”），有时可见两侧骨盆不对称等。此外，CS 还可伴发其他系统缺陷，如椎管内畸形、先天性心脏病以及先天性肾输尿管发育异常等。

CS 具有进展快、畸形重、并发症多等特点，部分患者可进展为严重的脊柱侧凸或后凸畸形，造成神经功能损害甚至瘫痪。此外，有的患者可并发胸廓发育异常，严重影响心肺功能，甚至导致心肺功能衰竭而死亡。CS 患者通常年龄较小，心肺功能差，手术风险高，有时需多次手术矫形，给患者及家庭造成沉重的经济和精神负担，成为严重影响我国国民尤其是儿童和青少年健康的重大疾病。

CS 是一种古老而又年轻的疾病。说其古老是因为早在 1885 年出版的 *Bodily Deformities and Their Treatment* 一书中即有关于 CS 的详细描述，作者根据其临床观察推测 CS 的成因为佝偻病所致的椎体结构缺陷，骨骼形态异常或胎儿宫内位置异常等^[6]；截至目前使用最广泛的 CS 分型仍为 Winter 等^[4]于 1968 年根据椎体形态异常提出的分型。说其年轻是因为 CS 病因复杂，国内外对其病因学的认识直至近年才有所突破。

近些年，随着基因分析技术的不断成熟和成本大幅下降，对 CS 的分子遗传学研究愈发深入，其中以单基因遗传模型的研究成果最为显著。大规模基因组分析技术的临床应用，使研究人员得以运用先进的遗传学分析方法，系统解析 CS 单基因致病因素，探索 CS 的致病机制，提高其分子诊断率。

2 TBX6 基因在脊柱发育过程中发挥重要作用

脊柱发育起源于中胚层，依据其位置和将来发育成的结构，将中胚层自脊索向两侧分为轴旁中胚层、间质中胚层和侧板中胚层。轴旁中胚层将分化为节段性结构，称为体节，此过程称为体节发生。体节是脊柱发育的前体，可进一步分化为生骨节和生皮肌节。每侧体节腹内侧面分出的生骨节细胞逐渐移向胚胎中线的脊索周围，围绕神经管和脊索形成脊柱。起初生骨节组织的节段包绕脊索与体节对应，当进一步发育时，每个生骨节的尾端部分变致密，并与下位生骨节的头端连接起来，形成新的节段称椎骨原基，即后来的椎体。椎体形成后不久，在其背面伸出密集的间充质，形成神经弓，包围脊髓。腹面形成肋突，肋

突在胸椎形成肋骨，在颈椎、腰椎与横突相合。椎骨原基形成软骨，而后骨化为椎体。

脊柱的分节及包绕神经管是一个复杂的演化发育过程，在发育过程中干扰轴旁中胚层、体节或轴骨的发生均可导致脊椎的发育缺陷，形成半椎、楔椎、蝴蝶椎、融合椎、移行椎等先天性骨性畸形，从而导致 CS。体节发生过程主要受到 WNT、FGF 和 Notch 信号通路的调节，接受最为广泛的体节发生模型为时钟波前模型，于 1976 年由 Cooke 等^[7]首次提出。Pourquie^[8]进一步验证了分节时钟的存在，识别出 Notch 信号通路在体节形成中发挥重要作用。循环基因的表达具有周期性，在形成一个体节的过程中通过前体节中胚层（presomitic mesoderm, PSM）形成一个表达波。Notch 信号通路对于相邻节段混杂的 PSM 细胞的分离和体节内前后方向的形成至关重要^[9]。在时钟波前模型中，PSM 在 Notch 信号通路的作用下逐渐分割为重复的体节。分节时钟和波前由一系列相关基因和信号通路产物组成。参与 Notch 信号通路调节过程的 TBX6 基因在体节发生过程中起重要作用。

TBX6 基因是脊柱发育过程中的重要基因，被称为 T-box 6，是 T-box 家族的一员。TBX6 基因定位于 16 号染色体短臂 1 区 1 带 2 亚带，大小为 6095 bp，包含 9 个外显子。对于 TBX6 的研究主要是通过研究位于小鼠基因组的第 7 号染色体的同源基因 *Tbx6* 进行^[10]。*Tbx6* 编码一条长 1.9 kb 的转录因子，首先在小鼠原肠胚阶段中的早期原条和新招募的近轴中胚层表达，发育后期 *Tbx6* 的表达仅限于前体节、近轴中胚层和尾芽。*Tbx6* 在尾芽的表达一直持续至受精后 12.5 d，在受精后 13.5 d 停止。因此，*Tbx6* 的表达在原条、尾芽和 PSM 的发育过程中发挥重要作用。另外，*Tbx6* 突变影响了轴旁中胚层的分化^[11]。TBX6 与时钟波前模型相关基因或 TBX6 本身的相互作用可导致体节发育异常，从而导致 CS^[12-13]。

3 发现 CS 重要致病模型并实现临床转化应用

北京协和医院骨科团队基于牵头建立的多中心、多人种 DISCO 国际协作组，运用自主研发的队列基因数据分析体系（Peking Union Medical college hospital Pipeline, PUMP），领导了多项世界多中心、多人种研究。运用多种先进的遗传学分析方法，结合体内体外功能实验，阐释了 TBX6 复合变异导致 CS

的致病机制及特点,定义了一种全新的CS亚型——TACS,提出并推动TACS的“中国模型”走向世界舞台。

3.1 构建我国首个国际领先的骨骼畸形遗传研究体系

依托骨骼畸形遗传学研究北京市重点实验室及中国医学科学院脊柱畸形大数据研究与应用重点实验室等平台,北京协和医院骨科团队牵头建立DISCO国际协作组,与世界范围内各研究组开展广泛合作,建立CS遗传咨询与研究体系。通过主持多项世界多中心、多人种骨骼畸形及相关疾病队列研究,开发了国际领先的疾病队列基因组分析体系PUMP,搭建了从样本采集、数据解读到临床转化的全链条平台。基于PUMP,针对骨骼畸形发生的不同生物学过程进行多维度探索,进一步解析CS及骨骼同源胚层疾病的遗传病因。

3.2 发现并论证TBX6基因无效变异联合常见亚效等位基因共同导致CS

早在2010年,北京协和医院骨科团队首次报道了CS患者中TBX6基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),提示TBX6基因的遗传变异与CS发病相关,并可能在中国汉族人群CS的易感性中发挥重要作用^[14]。国际上亦有一些文献报道TBX6基因变异可能与脊柱畸形相关^[15-16]。北京协和医院骨科团队进一步联合复旦大学团队率先完成CS全基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV)分析,发现高达10%的病例16p11.2区域存在大片段缺失型CNV,并将这一区域的TBX6基因确定为致病基因,这是迄今发现的对CS贡献最大的单个致病位点。此外,在家系样本中观察到“不完全外显”现象,提示TBX6基因的罕见CNV本身不足以导致CS,进而发现TBX6的罕见变异通常需要联合一个常见的亚效SNP共同致病,该研究是目前对CS遗传病因最重要的诠释,为CS提供了最大宗的病因学证据^[17],也开启了学界对同一基因中常见变异联合罕见突变共同致病这一全新遗传机理的认识,即对疾病遗传学研究中占主导地位的“常见变异致常见疾病”传统模型进行了理论延伸,也对疾病遗传学研究中渐行渐热的“罕见变异致常见疾病”模型进行了实例论证,阐释常见变异可与罕见突变共同作用导致疾病发生的遗传机理,为人类遗传学研究和研究成果的临床应用提供了全新思路。

3.3 首次定义一种全新的CS疾病亚型——TACS

为进一步阐明具有临床指导意义的CS表型,北

京协和医院骨科团队牵头收集了世界多中心、多人种的CS疾病队列,通过对TBX6基因变异及其上游区域进行系统研究,发现TBX6变异导致的CS均表现为半椎体或蝴蝶椎,且多集中于脊柱下段受累。通过基因型-表型关联分析,首次定义了一种全新的CS疾病亚型——TACS,并成功建立了TACScore预测系统以评估TACS的患病风险^[18]。在此基础上,团队将开发的TACS分子诊断及临床风险评估模型融入到临床诊疗流程,实现了针对TACS的精准预测,其研究成果先后得到了法国^[19]、日本^[20-21]、意大利^[22]和中国香港^[23]4个研究组分别在欧洲、日本和中国南方人群队列的独立重复。

为进一步解析TACS的发病机制,团队应用CRISPR-Cas9技术构建了Tbx6无义和亚效等位基因小鼠,成功建立了TBX6剂量梯度模型与CS表型之间的确切关系,并在小鼠模型中再现了人类TBX6无效变异联合亚效等位基因的遗传模型,发现Tbx6基因编辑的小鼠模型与TACS患者表型完全一致^[24]。Tbx6基因敲除小鼠模型成功模拟了人类TBX6基因变异导致的CS表型,为研究TBX6基因在人类CS致病机理方面提供了有效的动物模型。

由TBX6基因复合杂合突变所致的TACS为主要累及胸腰段的半椎体或蝴蝶椎等单纯先天性脊柱畸形,属于TACS I型。但仍有部分TACS患者的临床表型更严重,在延续性工作中,团队通过分析525例中国及美国的多人种数据,发现并验证了11个与CS相关的罕见突变,其中包括6个新的TBX6致病突变位点,扩展了TBX6基因的致病谱,建立了TACS的基因剂量模型,依据更加严重的表型对应更大剂量的基因缺失的现象,团队提出了TACS II型的概念,丰富了CS的分子分型^[25]。上述研究成果得到了国内外同行的广泛认可,并将发现的全新TBX6致病遗传模型命名为“中国模型”。

3.4 将研究成果实现临床转化

为促进研究成果的临床转化应用,北京协和医院骨科团队将前期建立的TACScore模型应用于临床工作,通过成本-效益分析,发现TACScore相较于全外显子组测序,平均可为每例TACS患者节省临床成本约3000元,将诊断速度提高13.6 d,从而改善患者的预后^[26]。

临床解读二代测序数据流程繁复,遗传学家需解读近千个致病基因的变异位点方能找到可能的致病基因。为进一步提高骨骼畸形临床遗传咨询数据分析的速度,团队运用人工智能技术,开发了基于表型的致

病基因预测模型 PhenoApt^[27]。该预测模型是团队自主研发的、基于人工智能算法的基因解读工具，填补了国内该领域的空白。

在北京协和医院的支持下，骨科团队开设了我国首个骨骼畸形遗传门诊，美国、日本等世界各地权威学者前来访问并给予高度评价。团队参与组织北京协和医院多学科会诊百余次，运用分子诊断方法指导制订诊疗计划数十次，并积极探索基于骨骼畸形病因学诊断的新诊疗方案，如制订个性化手术方案、用药方案及干预方案等，以改善患者预后，降低患者医疗负担，真正实现了精准医疗的闭环。

4 小结与展望

北京协和医院骨科团队围绕“解析 CS 及同源胚层疾病遗传病因”为研究主线，建立多中心、多人种 DISCO 国际研究协作组，形成国际领先的疾病队列遗传数据分析体系 PUMP，开设我国首个骨骼畸形遗传门诊。从揭示致病基因、探索致病机制、成果临床转化三个方面开展延续性工作，构建我国首个国际领先的骨骼畸形遗传研究体系，揭示了骨骼畸形及相关疾病的重要遗传病因；首次发现 TBX6 变异是 CS 最重要的致病基因，提出 TACS 这一新的分子亚型，获得世界广泛认可；切实提升了我国骨科尤其是脊柱畸形遗传学研究的整体水平和国际地位。

未来，团队将继续以临床需求为导向，把握高通量测序技术所产生的大数据机遇，聚焦 CS 这一严重影响我国国民尤其是儿童和青少年健康的重大疾病，基于人工智能及大数据分析方式，寻找 CS 及同源胚层疾病新的遗传病因和机制，完善 CS 的分子分型，实现对 CS 患者的早筛早诊早治，推进致病基因筛查的研究和应用，探索建立疾病预防干预技术体系，开发并完善相关规范和标准。

作者贡献：吴南负责论文构思与写作；李国壮负责论文初稿撰写；吴志宏、仇建国、邱贵兴负责论文构思及审校。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Beals RK, Robbins JR, Rolfe B. Anomalies associated with vertebral malformations [J]. Spine, 1993, 18: 1329-1332.
 [2] Johal J, Loukas M, Fisahn C, et al. Hemivertebrae: a

comprehensive review of embryology, imaging, classification, and management [J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32: 2105-2109.
 [3] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. (2018-05-11)[2022-05-01].http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.
 [4] Winter RB, Moe JH, Eilers VE. Congenital Scoliosis A Study of 234 Patients Treated and Untreated: PART I: NATURAL HISTORY [J]. JBJS, 1968, 50: 1-15.
 [5] Giampietro PF, Dunwoodie SL, Kusumi K, et al. Progress in the understanding of the genetic etiology of vertebral segmentation disorders in humans [J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1151: 38-67.
 [6] Reeves HA. Bodily deformities and their treatment [J]. Bristol Med Chir J, 1885, 3: 200-201.
 [7] Cooke J, Zeeman EC. A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis [J]. J Theor Biol, 1976, 58: 455-476.
 [8] Pourquie O. The vertebrate segmentation clock [J]. J Anat, 2001, 199: 169-175.
 [9] Sato Y, Yasuda K, Takahashi Y. Morphological boundary forms by a novel inductive event mediated by Lunatic fringe and Notch during somitic segmentation [J]. Development, 2002, 129: 3633-3644.
 [10] Papapetrou C, Putt W, Fox M, et al. The human TBX6 gene: cloning and assignment to chromosome 16p11. 2 [J]. Genomics, 1999, 55: 238-241.
 [11] Chapman DL, Papaioannou VE. Three neural tubes in mouse embryos with mutations in the T-box gene Tbx6 [J]. Nature, 1998, 391: 695-697.
 [12] Hubaud A, Pourquie O. Signalling dynamics in vertebrate segmentation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15: 709-721.
 [13] Chapman DL, Agulnik I, Hancock S, et al. Tbx6, a mouse T-Box gene implicated in paraxial mesoderm formation at gastrulation [J]. Dev Biol, 1996, 180: 534-542.
 [14] Fei Q, Wu Z, Wang H, et al. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population [J]. Spine, 2010, 35: 983-988.
 [15] Turnpenny PD, Sloman M, Dunwoodie S. Spondylocostal Dysostosis, Autosomal Recessive [M/OL]. (2017-12-21) [2022-05-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8828/pdf/Bookshelf_NBK8828.pdf.
 [16] Shen Y, Chen X, Wang L, et al. Intra-family phenotypic heterogeneity of 16p11. 2 deletion carriers in a three-genera-

- tion Chinese family [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156: 225-232.
- [17] Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 341-350.
- [18] Liu J, Wu N, Deciphering Disorders Involving Scoliosis and COmorbidities (DISCO) study, et al. TBX6-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis; further evidence supporting the compound inheritance and TBX6 gene dosage model [J]. *Genet Med*, 2019, 21: 1548-1558.
- [19] Lefebvre M, Duffourd Y, Jouan T, et al. Autosomal recessive variations of TBX6, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis [J]. *Clin Genet*, 2017, 91: 908-912.
- [20] Takeda K, Kou I, Kawakami N, et al. Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis [J]. *Hum Mutat*, 2017, 38: 317-323.
- [21] Otomo N, Takeda K, Kawai S, et al. Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis [J]. *J Med Genet*, 2019, 56: 622-628.
- [22] Chen W, Lin J, Wang L, et al. TBX6 missense variants expand the mutational spectrum in a non-Mendelian inheritance disease [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41: 182-195.
- [23] Feng X, Cheung JPY, Je JSH, et al. Genetic variants of TBX6 and TBXT identified in patients with congenital scoliosis in Southern China [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39: 971-988.
- [24] Yang N, Wu N, Zhang L, et al. TBX6 compound inheritance leads to congenital vertebral malformations in humans and mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28: 539-547.
- [25] Ren X, Yang N, Wu N, et al. Increased TBX6 gene dosages induce congenital cervical vertebral malformations in humans and mice [J]. *J Med Genet*, 2020, 57: 371-379.
- [26] Chen Z, Yan Z, Yu C, et al. Cost-effectiveness analysis of using the TBX6-associated congenital scoliosis risk score (TACScore) in genetic diagnosis of congenital scoliosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15: 250.
- [27] Chen Z, Zheng Y, Yang Y, et al. PhenoApt leverages clinical expertise to prioritize candidate genes via machine learning [J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109: 270-281.

(收稿: 2022-06-20 录用: 2022-07-13 在线: 2022-08-02)

(本文编辑: 李玉乐)