

Treacher Collins 综合征的精准诊断 与治疗(基础篇)*

Precision diagnosis and treatment for Treacher Collins syndrome: preclinical perspectives

刘湘宁¹ 范欣森¹ 陈晓巍¹

[关键词] Treacher Collins 综合征;遗传异质性;核糖体病;神经嵴细胞;鳃弓

Key words Treacher Collins syndrome; genetic heterogeneity; ribosomopathy; neural crest cell; pharyngeal arch

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.16.001

[中图分类号] R596.1 [文献标志码] C



专家简介:陈晓巍,北京协和医院耳鼻咽喉科副主任,耳科组领衔教授主任医师,教授,博士,博士生导师。致力于先天性小耳畸形的早期诊断与治疗,擅长耳廓再造术、耳道再造与听力重建术、同期耳廓再造与听觉植入(BAHA,Ponto)及骨桥和声桥植入术。同时致力于儿童及成人的人工耳蜗植入手术,擅长微创人工耳蜗植入手术。致力于遗传性耳聋的早期诊断与早期干预,建立了北京协和医院北京市耳聋基因筛查实验室和耳聋遗传咨询门诊。承担多项国家自然科学基金项目并发表相关 SCI 论文数十篇。参加国家“十三·五”罕见病课题,担任中国研究型医院罕见病协会理事,负责 Treacher Collins 综合征等罕见病的数据平台的建设及诊疗规范的制定。

1 概述

1.1 简介

Treacher Collins 综合征(Treacher Collins syndrome, TCS),又称 Treacher Collins-Franceschetti 综合征、Franceschetti-Zwahlen-Klein 综合征,是人类下颌面骨发育不全征(mandibulofacial dysostosis disorder)中最常见的一种^[1-4]。目前大多数学者认为其在新生儿中的发病率约为 1/50000^[4-5],也有部分学者认为其发病率介于 1/25000~1/50000、1/40000~1/70000 或 1/10000~1/50000,且无性别差异^[2,4,6]。TCS 是一种先天性疾病,发生于胚胎期 5~8 周,由一、二鳃弓发育不全引起,主要累及颌面下 2/3 的结构^[3-7]。

1.2 历史回顾

具有 TCS 临床表现的病例由 Thompson (1846)和 Toynbee(1847)首先报道^[8]。1900 年,英

国眼科医生 Treacher Collins 报道了 2 个病例,并对比 Berry 于 1889 年报道的 2 个相似病例、将其共同临床特征总结为先天性双侧下眼睑外部对称性缺损伴颧骨发育不全。该综合征以 Treacher Collins 的名字命名,他对其临床表现的描述也被认为是 TCS 的关键特征^[9-11]。“下颌面骨发育不全”(mandibulofacial dysostosis)一名则由瑞士眼科医生 Franceschetti 和 Zwahlen 于 1944 年提出。Franceschetti 等在研究大量独立临床病例后,于 1949 年提出了 TCS 主要临床表现的详细分类总结^[12-13]。

1.3 临床表现

TCS 在家系间和家系内表现不同、轻重不一,典型特征通常左右对称出现、出生时即清晰可见。TCS 的主要临床特征包括颧骨和下颌骨发育不全,即睑裂下斜等面中部发育不全、小下颌或颌后缩;小耳畸形;下眼睑缺损和下睑睫毛缺失。次要特征包括外耳道狭窄或闭锁;中耳听小骨发育不全、缺如等畸形及中耳鼓室发育不全造成的传导性聋(40%~50%),内耳结构通常无异常;视力或屈光异常、斜视;腭裂或唇腭裂;耳前鬓发在颊部异常生

* 基金项目:国家自然科学基金委员会面上项目(No: 81271053);中国罕见病项目(No: 2016YFC0901501)

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院耳鼻咽喉科(北京,100730)

通信作者:陈晓巍, E-mail: chenxw_pumch@163.com

长;单侧或双侧鼻后孔狭窄或闭锁^[1-6]。

2 致病机制

2.1 遗传学

2.1.1 致病基因与诊断和鉴别诊断 TCS 是遗传性疾病,大多数病例呈常染色体显性遗传,同时有表现度差异和不完全外显的病例报道,小部分病例呈常染色体隐性遗传。目前已证实的 TCS 致病基因包括 *TCOF1*、*POLRIC* 和 *POLR1D*(表 1),尚无基因型-表型相关性报道,且 3 个基因与 TCS 外的其他疾病表型基本无关^[1]。

TCOF1、*POLR1D* 和 *POLRIC* 的明确致病性及与其他疾病表型的无关性使基因检测成为 TCS 诊断和鉴别诊断的重要辅助手段。TCS 多在患者出生时依据临床表现确诊,辅以影像学 and 分子诊断证据。基因检测适用于至少具有 2 个主要临床特征或 3 个次要特征的患者,检测顺序通常为 *TCOF1*、*POLR1D* (未检测到 *TCOF1* 突变)、*POLRIC* (*TCOF1*、*POLR1D* 均未检测到突变)^[1,6]。TCS 可凭借除下颌发育不全外其他典型特征与 Toricello 综合征、Bauru 综合征、Hedera-Toriello-Petty 综合征和 Guion-Almeida 等下颌面骨发育不全征相鉴别;而与临床表现相似的 Nager 综合征、Miller 综合征、Goldenhar 综合征等的鉴别诊断则既取决于临床特征、也依赖基因检测^[4,6]。Nager 综合征和 Miller 综合征同属面骨发育不全征(acrofacial dysostosis),其临床表现除与 TCS 相似的颅面症状外还包括肢体畸形;其中 Nager 综合征通常累及上肢前侧,表现为拇指和桡骨部分的畸形,由 *SF3B4* 基因致病;Miller 综合征则常累及上肢后侧、并可能累及下肢,由 *DHODH* 基因致病^[14]。Goldenhar 综合征又称半面短小征(hemifacial microsomia)、眼-耳-脊椎发育不良(oculoauriculovertebral dysplasia),临床表现与 TCS 相似,但通常为单侧或非对称性双侧畸形,致病基因位于染色体 14q32,目前尚不明确^[7]。

2.1.2 致病基因与遗传异质性 *TCOF1* 最早由 M. J. Dixon 等^[15] 于 1991 年通过对患者的细胞遗传学分析及多位点连锁分析定位于五号染色体长臂的 5q31-34 区段。该团队在后续研究中利用短串联重复序列(STR)缩小范围至 5q32-33.1 区段。

1996 年 J. Dixon 等利用定位克隆技术首次于该区段内分离出致病基因 *TCOF1*,并利用个体突变检测和家族遗传分析验证了该基因与 TCS 的相关性^[16]。*POLR1D* 和 *POLRIC* 突变与 TCS 的相关性由 Dauwerse 等^[17] 于 2010 年首次提出。该团队利用全基因组拷贝数分析在未检测到 *TCOF1* 突变的患病个体中发现了 *POLR1D* 基因(13q12.2)缺失,并在 252 例患者中验证了其致病性。该团队随即推测与 *POLR1D* 共同编码 RNA 聚合酶 I、III α -亚基的 *POLRIC* (6p21.1)也具有 TCS 致病性,3 例患者 *POLRIC* 复合杂合突变的检出验证了这一猜想。

TCS 具有较强的遗传异质性,包括等位基因异质性和基因座异质性。已检出的 *TCOF1*、*POLR1D* 和 *POLRIC* 的致病突变涵盖多个外显子、内含子和剪接位点,突变类型多样,包括碱基对的插入、缺失、替换等,表明该综合征具有强等位基因异质性^[6,17]。2011 年, Cesaretti 等^[18] 对一对具有典型 TCS 表现的姐弟进行了染色体分析和 *TCOF1*、*POLR1D*、*POLRIC* 基因检测,未检测到核型异常、突变或大片段缺失。这类 3 个已知致病基因均未检出突变的患者提示 TCS 可能具有更加广泛的基因座异质性。

2.1.3 致病突变与分子生物学机制 一般认为,TCS 主要由 *TCOF1* 或 *POLR1D* 发生杂合突变造成,表现为常染色体显性遗传;仅 1% 患者由 *POLRIC* 发生复合杂合突变造成,表现为常染色体隐性遗传^[1]。2014 年 Schaefer 等^[19] 通过对 2 个独立 TCS 家系中患病个体 *POLR1D* 基因的测序发现,4 例患儿 *POLR1D* 基因均发生同种纯合突变,并在家系中以常染色体隐性方式遗传;2015 年,来自沙特的团队利用其开发的综合基因面板对超过 2300 例患有不同遗传性疾病的患者进行基因检测,并首次发现 *TCOF1* 纯合突变致病、父母临床表现正常的 TCS 患病个体^[20]。这提示 *TCOF1* 和 *POLR1D* 也可发生纯合突变致病、以常染色体隐性方式遗传。在常染色体显性遗传的患病个体中,40% 双亲中有患者、突变遗传致病,60% 双亲健康、由新生突变致病,二者尚无突变位点差异的报道^[1,3,5-6]。

表 1 TCS 致病基因

基因	突变致病个体占 TCS 患者比例	基因位点
<i>TCOF1</i> (OMIM 606847)	71%~93%	5q32-q33.1
<i>POLR1D</i> (OMIM 613715)	8%,未检测到 <i>TCOF1</i> 突变	13q12.2
<i>POLRIC</i> (OMIM 610060)		6p21.1

2.1.3.1 TCOF1 *TCOF1* 即 treacle 核糖体合成因子 1(treacle ribosome biogenesis factor 1, NCBI Gene ID: 6949), 由 29 个外显子组成, 其中 1 个包含 3'UTR 区段, 且框内外显子 6A、16A 和 19 在 RNA 剪接时发生选择性剪接^[1]。

目前发现的 *TCOF1* 致病突变超过 250 种, 涵盖整个基因编码区。突变形式多样, 以移码突变为主, 由碱基对小片段插入/缺失造成(57%)。其他突变类型包括无义突变(23%)、剪接位点突变(16%)、错义突变(4%)。致病变异还包括染色体微缺失和大片段缺失。2016 年 Hao 等对 3 例中国 TCS 患者及父母 *TCOF1* 基因和上游 1200 个核苷酸序列进行测序, 发现 4 种新的点突变, 其中 1 个位于 *TCOF1* 基因的启动子区域, 验证了 *TCOF1* 启动子区域突变也可导致 TCS^[1,21-24]。

Splendore 等曾于 2000 年和 2002 年检测到致病突变在外显子 10、15、16、23 和 24 的聚集, 而目前普遍认为发生于外显子 24 的 5 个碱基对缺失 c. 4369_4373delAAGAA (p. Lys1457Glufs) 较为常见。2016 年 Vincent 等对 92 个 *TCOF1* 突变致病的 TCS 个体进行测序, 确定了外显子 24 为 *TCOF1* 突变热点之一(17/92), 也验证了 c. 4369_4373delAAGAA 的常见性(7/92)^[1,21,23]。其他突变热点的验证有赖于更多患病家系和个体的发现。

TCOF1 基因突变主要造成终止密码子提前出现, 继而发生 mRNA 降解、treacle 蛋白单倍剂量不足; 错义突变也可导致 treacle 蛋白 N-端或 C-端的核定位信号的破坏、影响 treacle 蛋白进入细胞核。而 Treacle 蛋白不足将导致 rRNA、成熟核糖体的不足^[5,23-27]。

2.1.3.2 POLR1D & POLR1C *POLR1D* 又称 RNA 聚合酶 I 亚基 D(RNA polymerase I subunit D, NCBI Gene ID: 51082), 包含 6 个外显子; 而 *POLR1C* 又称 RNA 聚合酶 I 亚基 C(POLR1C RNA polymerase I subunit C, NCBI Gene ID: 9533), 包含 12 个外显子。*POLR1D*、*POLR1C* 突变造成的 TCS 较为罕见, 因此对其致病突变的研究较为有限。*POLR1D* 的已知突变形式包括无义突变、错义突变、剪接位点突变, 点突变形式有碱基对插入、替换和缺失, 尚有染色体微缺失和大片段缺失的报道; *POLR1C* 则包括无义突变、错义突变、剪接位点突变, 点突变形式有碱基对替换、缺失^[17,21]。

Dauwse 等^[17] 在 2011 年的实验中检测到 20 个不同的 *POLR1D* 突变位点, 其中 19 个位于外显子 3; 检测到的 *POLR1C* 突变有 6 个, 位于不同位点, 其中 3 个位于外显子 8。Vincent 等^[21] 在 2016

年的实验中对 9 例 *POLR1D* 突变致病的 TCS 患者进行测序, 其中 7 例由位于外显子 3 的无义突变、错义突变和碱基对缺失造成, 另有 2 例由包含 *TCOF1* 基因的染色体大片段缺失造成。测序结果提示 *POLR1D* 的外显子 3 和 *POLR1C* 的外显子 8 可能分别为 2 个基因的突变热点。

POLR1D 的 3 个编码外显子和 *POLR1C* 的 9 个编码外显子共同编码 RNA 聚合酶 I、III 的 α -亚基, 并通过参与聚合酶 I、III 的组装参与 rRNA 的合成。*POLR1D* 突变导致产物的单倍剂量不足, *POLR1C* 的突变导致功能性产物缺失, 二者均将影响聚合酶 I、III 的活性, 导致 rRNA 合成不足, 影响成熟核糖体的水平^[6,17,28]。

2.2 生物化学和细胞学机制

TCS 患者的主要临床表现为颅面及外耳畸形, 与胚胎期颅面部的异常发育相关。颅面部的发育涉及多个器官, 是一个由复杂信号通路介导、涉及多种基因表达和分子调控的动态过程。这一过程依赖神经嵴细胞(neural crest cell, NCC)的迁移。胚胎发育早期, 神经上皮来源的神经嵴细胞迁移至第一、二鳃弓, 并与中胚层来源的间充质细胞及鳃弓的内外胚层结构相互作用, 共同发育为颅面复合体的骨骼、软骨、肌肉、神经、结缔组织, 形成颅面部和外耳结构。TCS 患者胚胎发育期各种原因导致颅面复合体的神经嵴细胞数量不足, 影响包括外耳在内的面部中、下部结构发育, 从而造成一系列临床症状的发生^[5,23]。

2.2.1 核糖体与神经嵴细胞 *TCOF1*、*POLR1D* 和 *POLR1C* 突变可影响 rRNA 的转录和核糖体的合成, 导致 TCS。成熟核糖体的合成对神经上皮细胞和神经嵴祖细胞的存活与增殖起重要作用。核糖体合成的下降无法满足神经上皮细胞和迁移前神经嵴细胞存活及活跃增殖的需求, 使其增殖水平下降, 导致 p53 应激激活、水平增高、稳定性增强, 继而引起神经上皮细胞和迁移前神经嵴细胞中 Ccng1、Trp53inp1、Pmaip1、Perp、Wig1 等细胞周期调控及促凋亡基因转录水平上升, 促进细胞周期阻滞和细胞凋亡。对 TCS 小鼠和斑马鱼致病模型的研究表明, 突变个体神经嵴细胞的形成、分化与迁移过程与正常胚胎一致, 但神经嵴祖细胞和迁移前神经嵴细胞的数量下降, 迁移至一、二鳃弓的神经嵴细胞数量显著减少, 造成一、二鳃弓的发育不全, 引起颅面软骨发育及表型异常。而胚胎发育早期对 *POLR1C* 失活斑马鱼模型的基因再激活则能够恢复 NCC 水平、解救颅面畸形。对动物模型的研究结果证实导致 TCS 的直接原因为 NCC 的不足, 疾病本质为核糖体疾病(ribosomopathy)。核糖体疾

病具有组织特异性表型,亦与 TCS 颅面、外耳畸形的特征相符^[5,26,29-32]。

2.2.2 Treacle 蛋白与神经嵴细胞 对 *TCOF1* / *Treacle* 的研究表明,除 rRNA 的转录与修饰外,treacle 蛋白还参与其他生化过程。在神经祖细胞有丝分裂中期,treacle 蛋白作用于中心体和着丝粒,与 Polo 样激酶 1 作用、在染色体分离过程中控制纺锤丝运动,起到对神经祖细胞的增殖调控作用。同时,treacle 蛋白也参与 DNA 损伤的修复作用。正常发育的神经上皮细胞和神经嵴细胞中内源性活性氧(ROS)含量较高,细胞氧化应激阈值较低、对外源性活性氧敏感,但完善的 DNA 修复系统能够保证细胞凋亡的水平不致过高。在 *TCOF1* 敲除的小鼠模型中,treacle 蛋白不足、DNA 修复机制失效,细胞对高水平活性氧的敏感性将导致氧化应激诱导的 DNA 损伤,细胞经 p53 通路大量凋亡、神经嵴细胞数量减少、小鼠颅面部发育异常。这一结果提示 TCS 可经氧化应激通路致病^[5,27,33]。

2.2.3 TCS 靶向治疗的探索 靶向治疗的探索依赖致病机制的研究,也对致病机制有一定佐证作用。如上所述,目前发现的 TCS 致病机制主要为核糖体合成不足,同时 treacle 蛋白不足可造成氧化应激诱导的 DNA 损伤,二者均导致 p53 通路激活、NCC 数量不足,进而致颅面发育异常。因此对 TCS 靶向治疗的研究多针对 p53 通路和氧化应激水平。

在小鼠和斑马鱼的 TCS 模型中,p53 抑制剂 Pifithrin- α 的使用和 p53 基因的敲除均能抑制细胞周期调控基因、促凋亡基因的转录活性,减少 p53 介导的细胞凋亡,使迁移的神经嵴细胞数量得以恢复,并在一定程度上解救颅面发育异常。但上述两种方法并不能恢复细胞中核糖体的合成水平,这也提示导致 TCS 颅面发育异常的直接原因是 p53 依赖性的神经上皮细胞及神经嵴细胞的凋亡,而非核糖体合成的不足。但对 p53 基因的抑制可能有导致肿瘤发生风险增加等副作用,因此尚不能作为 TCS 的有效治疗方法^[5,26]。

而在怀孕小鼠腹膜下注射抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸能够抑制胚胎发育期子代小鼠的 DNA 损伤,阻止 p53 的积累和细胞凋亡,在一定程度上恢复基因缺陷型子代小鼠颅面部的发育。但高剂量抗氧化剂的使用同时会造成 ROS 水平过低,导致呼吸衰竭等致死性疾病及影响其他组织发育。因此,用于治疗抗氧化剂剂量、种类及给药途径仍有待研究,不排除饮食补充抗氧化剂的可能疗效。另外,针对胚胎发育早期神经上皮细胞内产生 ROS 的靶点进行治疗也可能有效,但仍需进一步实验验证。

同时,化学物质、紫外线、酒精、烟和高热量饮食等环境因素均可导致 ROS 的产生,而饮食中的抗氧化物则可能对 ROS 有抑制作用,这也提示各个 Treacher Collins 家系间的表型差异可能与妊娠期间孕妇所接触的不同环境因素相关^[33]。

3 遗传咨询

遗传咨询是向患者个人及家庭阐明疾病本质、遗传方式、患病表现等信息的过程,对患者医疗决策和生育计划等起重要的指导作用^[1,24]。进行遗传咨询时,应将临床经验与对先证者家系的分子遗传学检测相结合^[19]。合理的咨询、计划及手术干预对患者治疗效果的优化至关重要^[34]。

如前文所述,目前已知的 TCS 致病基因包括 *TCOF1* (71%~93%)、*POLR1D*、*POLR1C* (8%未检测到 *TCOF1* 的患者),前两者主要为常染色体显性遗传、占 TCS 患者的大多数,而 *POLR1C* 主要为常染色体隐性遗传、约占全部 TCS 患者的 1%。同时也有研究表明 *TCOF1* 和 *POLR1D* 可以常染色体隐性遗传方式致病。

3.1 患者家庭成员患病风险

家系中有先证者时,其他家庭成员患病风险增高。同时,由于表现度差异及不完全外显现象,先证者家族史可能表现为阴性,即家系中没有其他患病个体。家庭成员遗传风险评估主要包括基因的分子遗传学检测及家族史采集^[1,21]。

3.1.1 常染色体显性遗传 常染色体显性遗传者中,约 40%父母双亲中有患者,60%为新生突变致病。在对新生突变致病的先证者父母进行风险评估时,排除收养等非亲生情况后,通常建议对其父母基因组进行分子遗传学检测,未发现致病突变时,则需进行影像学检查以确认其父母是否有轻微颧弓发育不良或发育不全。

先证者同胞患病风险取决于其父母的遗传背景。若父母中有患者,则先证者兄弟姐妹均有 50%可能性患病,但具体表现和畸形严重程度无法预测;若父母均不表现临床症状,则先证者兄弟姐妹患病风险较低,其中父母基因组内未检测到致病突变时,考虑先证者患病可能由生殖腺嵌合或新生突变造成。

先证者其他家庭成员患病风险亦取决于先证者父母的遗传背景。若先证者父母中有 TCS 患者或基因组内有 TCS 致病突变,其家庭成员患病风险增高^[1]。

3.1.2 常染色体隐性遗传 常染色体隐性遗传的患者父母若均为杂合子,即突变等位基因携带者则不表现临床症状。先证者兄弟姐妹均有 25%可能性患病,50%可能性为致病基因携带者,25%可能

性正常。先证者的无临床表现兄弟姐妹为致病基因携带者的概率为 2/3。先证者父母的其他兄弟姐妹均有 50% 可能性为致病基因携带者^[1]。

3.2 计划生育与产前筛查

对 TCS 患者或遗传高风险个体的遗传咨询应在其决定生育前进行,以判断其子女的遗传风险,探讨产前筛查可能性及生育方式。常染色体显性遗传者有 50% 可能性将致病基因传递给子女,且具体症状、严重程度无法预测;而常染色体隐性遗传者的子女必携带突变等位基因。因此建议 TCS 患病个体尽量选择不同遗传背景(由基因检测验证)家系中的个体进行婚配,而已婚配、怀孕的个体应进行产前筛查。产前筛查包括分子遗传学检测和产前超声检测。在已知患者基因组内有致病突变的基础上,可在妊娠 15~18 周时进行羊水穿刺,或在妊娠 10~12 周时进行绒毛取样,以提取胎儿 DNA 进行分子遗传学检测,但由于基因型和表型无明确相关性,无法预测临床症状和严重程度。通常待妊娠 30 周后可借助超声观测胎儿面部结构。目前的三维超声成像技术能够观测到细微的面部特征,以判定胎儿是否有睑裂下斜、下颌发育不全、低位耳或小耳畸形及是否羊水过多等。但超声检测无法对症状较轻的胎儿进行诊断,且无法与 Goldenhar 综合征、Nager 综合征等进行鉴别,因此需结合分子遗传学检测结果进行诊断。同时,对于父母已检出明确致病突变的家庭,着床前胚胎遗传学诊断技术(PGD)可能对新生儿的 TCS 诊断有一定帮助。患者可能因 PGD 结果决定终止妊娠,因此是否行 PGD 检测应充分尊重患者的意见^[1,24,34]。

4 总结

TCS 临床表现因人而异,在不同家系、甚至同一家系不同患病个体间均有较大差异,这与其基因异质性、表现度差异及不完全外显相关。对 TCS 患者及其家庭成员的遗传咨询过程应将临床经验与分子遗传学检测相结合,早期临床咨询及产前检测对新生儿风险评估和早期干预计划有着重要的意义。

参考文献

- [1] KATSANIS S H, JABS E W. Treacher Collins Syndrome [M]//ADAM M P, ARDINGER H H, PAGON R A, eds. GeneReviews(R). Seattle: University of Washington, 2012:1993-2018.
- [2] COBB A R, GREEN B, GILL D, et al. The surgical management of Treacher Collins syndrome[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2014, 52: 581-589.
- [3] PASSOS-BUENO M R, ORNELAS C C, FANGA-NIELLO R D. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A: 1853-1859.
- [4] ZHANG X, FAN Y, ZHANG Y, et al. A novel mutation in the TCOF1 gene found in two Chinese cases of Treacher Collins syndrome[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77: 1410-1415.
- [5] TERRAZAS K, DIXON J, TRAINOR P A, et al. Rare syndromes of the head and face: mandibulofacial and acrofacial dysostoses[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2017, 6;Epub 2017 Feb 10.
- [6] KADAKIA S, HELMAN S N, BADHEY A K, et al. Treacher Collins Syndrome: the genetics of a craniofacial disease[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014, 78: 893-898.
- [7] ALFI D, LAM D, GATENO J. Branchial arch syndromes[J]. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2014, 22: 167-173.
- [8] 王璞,范欣森,樊悦,等. Treacher Collins 综合征的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(4):333-338.
- [9] ET C. Cases with symmetrical congenital notches in the outer part of each lid and defective development of the malar bones[J]. Trans Ophthalmol Soc U K, 1900, 20: 190-192.
- [10] GORLIN R J, COHEN M M Jr, HENNEKAM R C M. Syndromes of the head and neck[M]. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001:799-801.
- [11] MCKENZIE J, CRAIG J. Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins syndrome) [J]. Arch Dis Child, 1955, 30: 391-395.
- [12] HALBERG G P, PAUNESSA J M. An incomplete form of mandibulo-facial dysostosis; Franceschetti's syndrome[J]. Br J Ophthalmol, 1949, 33: 709-713.
- [13] FRANCESCHETTI A, KLEIN D. The mandibulofacial dysostosis; a new hereditary syndrome[J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1949, 27: 143-224.
- [14] BERNIER F P, CALUSERIU O, NG S, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2012, 90: 925-933.
- [15] DIXON M J, READ A P, DONNAI D, et al. The gene for Treacher Collins syndrome maps to the long arm of chromosome 5[J]. Am J Hum Genet, 1991, 49: 17-22.
- [16] [No authors listed]. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. The Treacher Collins Syndrome Collaborative Group[J]. Nat Genet, 1996, 12:130-136.
- [17] DAUWERSE J G, DIXON J, SELAND S, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome[J]. Nat Genet, 2011, 43: 20-22.
- [18] CESARETTI C, GENTILIN B, BIANCHI V, et al.

- Occurrence of complete arhinia in two siblings with a clinical picture of Treacher Collins syndrome negative for TCOF1, POLR1D and POLR1C mutations[J]. *Clin Dysmorphol*, 2011, 20: 229—231.
- [19] SCHAEFER E, COLLET C, GENEVIEVE D, et al. Autosomal recessive POLR1D mutation with decrease of TCOF1 mRNA is responsible for Treacher Collins syndrome[J]. *Genet Med*, 2014, 16: 720—724.
- [20] SAUDI MENDELIOME GROUP. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases[J]. *Genome Biol*, 2015, 16: 134.
- [21] VINCENT M, GENEVIEVE D, OSTERTAG A, et al. Treacher Collins syndrome: a clinical and molecular study based on a large series of patients[J]. *Genet Med*, 2016, 18: 49—56.
- [22] HAO S, JIN L, WANG H, et al. Mutational Analysis of TCOF1, GSC, and HOXA2 in Patients with Treacher Collins Syndrome[J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27: e583—586.
- [23] AHMED M K, YE X, TAUB P J. Review of the Genetic Basis of Jaw Malformations[J]. *J Pediatr Genet*, 2016, 5: 209—219.
- [24] DAI J, SI J, WANG M, et al. Tcof1-Related Molecular Networks in Treacher Collins Syndrome[J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27: 1420—1426.
- [25] DE PERALTA M S, MOUGUELAR V S, SDRIGOTTI M A, et al. Cnbp ameliorates Treacher Collins Syndrome craniofacial anomalies through a pathway that involves redox-responsive genes[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2397.
- [26] TRAINOR P A. Craniofacial birth defects: The role of neural crest cells in the etiology and pathogenesis of Treacher Collins syndrome and the potential for prevention[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A: 2984—2994.
- [27] SAKAI D, TRAINOR P A. Face off against ROS: Tcof1/Treacle safeguards neuroepithelial cells and progenitor neural crest cells from oxidative stress during craniofacial development[J]. *Dev Growth Differ*, 2016, 58: 577—585.
- [28] WALKER-KOPP N, JACKOBEL A J, PANNAFINO G N, et al. Treacher Collins syndrome mutations in *Saccharomyces cerevisiae* destabilize RNA polymerase I and III complex integrity[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4290—4300.
- [29] NOACK WATT K E, ACHILLEOS A, NEBEN C L, et al. The Roles of RNA Polymerase I and III Subunits Polr1c and Polr1d in Craniofacial Development and in Zebrafish Models of Treacher Collins Syndrome[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006187.
- [30] TSE W K. Treacher Collins syndrome: New insights from animal models[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81: 44—47.
- [31] LAU M C, KWONG E M, LAI K P, et al. Pathogenesis of POLR1C-dependent Type 3 Treacher Collins Syndrome revealed by a zebrafish model[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 1147—1158.
- [32] KWONG E M, HO J C H, LAU M C, et al. Restoration of polr1c in Early Embryogenesis Rescues the Type 3 Treacher Collins Syndrome Facial Malformation Phenotype in Zebrafish[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188: 336—342.
- [33] SAKAI D, DIXON J, ACHILLEOS A, et al. Prevention of Treacher Collins syndrome craniofacial anomalies in mouse models via maternal antioxidant supplementation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10328.
- [34] CHANG C C, STEINBACHER D M. Treacher collins syndrome[J]. *Semin Plast Surg*, 2012, 26: 83—90.

(收稿日期:2018-05-07)