

光感受器基因突变所致疾病与近视的联系

梁韵晴,李家礼,刘姗姗,陆晓和

引用:梁韵晴,李家礼,刘姗姗,等. 光感受器基因突变所致疾病与近视的联系. 国际眼科杂志, 2026,26(3):452-457.

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(No. 2022A1515012346);南方医科大学珠江医院院长基金项目(No. yzjj2023qn37)

作者单位:(510280)中国广东省广州市,南方医科大学珠江医院眼科

作者简介:梁韵晴,在读博士研究生,住院医师,研究方向:近视的分子机制。

通讯作者:陆晓和,博士,博士研究生导师,主任医师,主任,研究方向:角膜和眼表疾病. luxh63@163.com

收稿日期:2025-08-29 修回日期:2026-01-15

摘要

近视已成为重要的眼健康问题,其发生是遗传与环境因素复杂相互作用的结果。文章聚焦于由光感受器基因突变引起的两类遗传性视网膜疾病——视杆-视锥细胞营养不良(视网膜色素变性)与视锥细胞功能障碍综合征(全色盲、蓝锥细胞单色视和 Bornholm 眼病),系统探讨其与近视表型的内在联系,重点阐述了致病基因 *RPCR*、*OPN1LW/OPN1MW* 等突变,通过导致纤毛结构与蛋白运输障碍和干扰视觉信号通路等核心机制,共同诱发脉络膜变薄与巩膜重塑,最终驱动眼轴延长和近视发生。文章通过梳理光感受器基因突变与近视之间的关联,为深入理解近视的遗传机制提供了新视角,对早期风险预警及靶向干预策略的开发具有重要意义。

关键词:近视;光感受器;基因突变;遗传性视网膜疾病;视网膜色素变性;视锥细胞功能障碍综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.15

Association between photoreceptor gene mutation-caused diseases and myopia

Liang Yunqing, Li Jiali, Liu Shanshan, Lu Xiaohe

Foundation items: Basic and Applied Basic Research Fund of Guangdong Province (No. 2022A1515012346); President Foundation of Zhujiang Hospital of Southern Medical University (No. yzjj2023qn37)

Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lu Xiaohe. Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China. luxh63@163.com

Received:2025-08-29 Accepted:2026-01-15

Abstract

• Myopia has become a significant eye health problem, which is thought to result from the complex interactions of genetic and environmental factors. This review focuses on two types of hereditary retinal diseases caused by mutations in photoreceptor genes, including rod-cone cell dystrophy (retinitis pigmentosa) and cone dysfunction syndromes (achromatopsia, blue cone monochromatism and Bornholm eye disease). It systematically explores the intrinsic connection between these diseases and the myopia phenotype, and elaborates on the core mechanisms by which pathogenic genes such as *RPCR* and *OPN1LW/OPN1MW*, which cause defects in ciliary structure and protein transport and interfere with the visual signal pathway, jointly induce choroidal thinning and scleral remodeling, ultimately driving the elongation of axial length and the occurrence of myopia. By tracing the association of photoreceptor gene mutations with myopia, this article provides a new perspective for in-depth understanding of the genetic mechanism of myopia and is of great significance for the development of early risk warning and targeted intervention strategies.

• KEYWORDS: myopia; photoreceptor; gene mutation; hereditary retinal disease; retinitis pigmentosa; cone dysfunction syndromes

Citation: Liang YQ, Li JL, Liu SS, et al. Association between photoreceptor gene mutation-caused diseases and myopia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(3):452-457.

0 引言

近视是一种屈光异常,特征为在调节静止时,无限远平行光线经眼屈光系统折射后聚焦于视网膜前,导致远距视物模糊。据2016年一项权威预测,到2050年全球近半人口可能罹患近视^[1]。该病多伴随眼轴延长及眼球结构改变,并增加视网膜脱离或裂孔、近视性黄斑病变、脉络膜萎缩、青光眼及白内障等风险^[2],且风险与近视屈光度绝对值和眼轴长度呈正相关^[3]。近视造成显著经济负担,当前直接医疗成本与生产力损失已达数十亿美元,若其增长趋势未得到遏制,相关成本将进一步攀升^[4]。光感受器在眼球生长发育调控^[5]及光电信号转换中起核心作用^[6-7]。研究表明,从鱼类、鸟类到啮齿类和灵长类动物,眼球发育均受视觉信号调控^[8]。据认为,视网膜通过光感受器接收外界异常刺激信号,响应后引起脉络膜变薄或血流减少,

引发巩膜缺血缺氧,进而导致巩膜细胞外基质重塑,出现巩膜变薄、眼轴延长等近视的改变^[9]。研究者对高度近视(high myopia, HM)患者的视网膜电图(electroretinogram, ERG)分析显示,早发近视者光感受器反应减弱,提示光感受器功能障碍可能与近视发展相关^[10]。在形觉剥夺实验中,*Gnat*^{1-/-}(视杆细胞功能缺陷)^[11]和*Gnat*^{2-/-}(视锥细胞功能缺陷)^[12]小鼠的屈光变化与野生型不同,说明光感受器参与动物眼近视剥夺反应的光电信号通路。2018年一项全基因组关联研究指出,屈光不正相关基因分布在眼球大部分结构中,视锥、视杆细胞中的基因包括*KCNQ5*、*CACNA1D*、*GJD2*和*MAF*等^[13-16]。此外,特异表达于视锥细胞的抑制蛋白基因*ARR3*突变可致X连锁女性早发型高度近视(early-onset high myopia, eoHM)^[17-19]。光感受器作为视网膜中负责初始光信号接收的细胞,其基因突变可能会影响眼球发育,可能导致近视发生。本文选取视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)与视锥细胞功能障碍综合征(cone dysfunction syndromes, CDS)进行综述,因其与近视表型共病频率高,且其致病基因如*RPGR*和*OPN1LW*等在近视相关领域研究较为深入,能作为代表性案例,有效阐明光感受器功能异常与近视间的潜在遗传关联。

1 RP

非综合征型视杆-视锥细胞营养不良是最常见的遗传性视网膜疾病^[20-21],表型和基因型多样,人群患病率约1/3000-1/4000^[22]。这类疾病主要累及视杆细胞,继而影响视锥细胞^[21]。RP是最常见的视杆-视锥细胞营养不良,以光感受器(尤其视杆细胞)原发性进行性退化为特征,最终导致完全失明^[23]。RP的表型与基因型高度异质,多数患者自幼出现不同程度视功能障碍,典型表现为进行性夜盲、向心性视野缺损和管状视野,严重者出现双眼中央视力丧失;常见并发症包括白内障和囊样黄斑水肿^[21,23-25]。约20%-30%的RP患者伴有非眼部的全身表现^[24]。Liu等^[26]总结了RP的临床评估流程与诊断标准:初诊需详细采集眼科病史及家族史,随访中完善全面眼科检查、光学相干断层扫描、视野检查和视网膜电图等,分子遗传分析对确诊至关重要。目前除少数确诊*RPE65*基因突变患者可接受美国食品药品监督管理局批准的基因治疗药物voretigene neparvovec^[27]外,尚无根治方法;除此之外,大量适用于早期和中期视网膜变性的基因替代和干细胞疗法临床试验正在进行^[26]。其他旨在延缓RP进展的常见对症治疗措施包括补充维生素A、采取防晒措施、使用视觉辅助以及解决眼部合并症的药物和手术方法^[23]。

1.1 X连锁视网膜色素变性伴鼻窦呼吸道感染或不伴耳聋 X连锁视网膜色素变性伴鼻窦呼吸道感染或不伴耳聋由*RPGR*变异引起。Zito等^[28]报道了一个携带*RPGR*突变的RP家系,患者表现为听力障碍、鼻窦炎和反复呼吸道感染,女性携带者和男性患者均有近视,其中携带者II.4左眼-7.5 D,携带者III.4双眼-10 D。同年,Iannaccone等^[29]发现了一个类似的X连锁RP家系,患者伴听力缺陷及耳鼻喉呼吸道反复感染,其中10岁先证者

中度近视、中度后巩膜葡萄肿,其携带者外祖母自5岁起有近视散光;同时实验发现*RPGR*蛋白在人视网膜表达于连接纤毛和视锥视杆细胞整个外段,推测其纤毛功能在主动运输等过程中起重要作用。

1.2 视网膜色素变性3型 视网膜色素变性3型(RP3)同样由*RPGR*突变引起。Zhang的团队^[30]描述了一个携带*RPGR*的开放阅读框15区(open reading frame 15, ORF15)无义突变的中国X连锁RP家系,所有男性患者及2名女性携带者均表现病理性近视(-6--11 D)。Li^[31]报道的另一个中国X连锁RP家系中,3例男性患者自青少年时期即表现双眼中高度近视(-5.75--10 D),1例女性携带者为左眼高度近视(-8.25 D)。Sun等^[32]观察的第三个中国家系中,2例男性患者和3例女性携带者表现为病理性近视。Di Iorio等^[33]评估31个意大利家系的48例*RPGR*突变男性患者,发现79.2%存在近视屈光状态,这显著高于预测的2020年西欧人群近视患病率36.7%^[1]。

对于*RPGR*突变的RP患者,67%涉及开放阅读框15区的变异,病情进展更快;33%为外显子1-14的变异,发病年龄更早^[34]。但突变无论是位于开放阅读框15区,还是位于1-14号外显子,都与患者和携带者的HM表现相关^[35]。研究认为,儿童早期发生的视锥细胞功能退化与HM相关,可能是因为视锥细胞功能障碍导致成像质量下降,这一异常的刺激源误导眼球代偿性过度生长,促使儿童早期出现近视的发展^[36]。*RPGR*作为一种纤毛蛋白,位于光感受器内段和外段之间,而这个位置是影响视力发育的关键位点^[30],其突变后对光感受器结构如纤毛和光信号通路如多巴胺代谢造成的某种影响可能协同驱动近视^[36]。

1.3 视网膜色素变性2型 视网膜色素变性2型(RP2)由*RP2*突变引起。Fujinami等^[37]研究的4个RP家系的4例男性患者中有2例患HM。Georgiou等^[38]对27例*RP2*变异女性携带者的研究发现,3例自幼或出生即表现近视。此外,Saeed等^[39]的荟萃分析显示,35例女性携带者双眼平均等效球镜度数为-3.50 D,28例男性患者双眼平均等效球镜度数为-6.20 D。在临床实践中,对于具有X连锁遗传、HM、早发性中心视力损失并发早发性黄斑萎缩的患者,应首先考虑*RP2*基因变异^[37]。*RP2*编码GTPase小分子ARL3的GTPase激活蛋白,负责将视网膜中的脂化蛋白运输到光感受器外段^[40],当*RP2*突变致使蛋白运输功能受抑时,可能会影响光感受器的功能,从而导致疾病的发生。

1.4 视网膜色素变性1型和视网膜色素变性51型 视网膜色素变性1型(RP1)由*RP1*突变引起。Chassine等^[41]指出早发近视(平均6岁发病)是常染色体隐性RP伴*RP1*突变的特征性表现,类似*RPGR*或*RP2*相关X连锁RP中观察到的近视表现,并建议对伴HM的常染色体隐性RP患者筛查*RP1*基因。*RP1*突变患者近视发生率较高,部分为HM,提示这些基因可能通过影响眼轴发育或与视网膜变性交互作用促进近视^[42]。而视网膜色素变性51型(RP51)由*TTC8*纯合突变引起。Goyal等^[43]研究了

一个 *TTC8* 基因突变的常染色体隐性 RP 家系,发现所有 18-25 岁男性患者均表现 HM。值得注意的是,不管是 *RPGR* 和 *RP2*,还是 *RPI1* 和 *TTC8*,这些基因编码的蛋白都和光感受器的纤毛关联。不难推测,这些基因突变导致的 RP 中表现出的近视表型,可能是由于光感受器纤毛中的结构或功能改变,使视蛋白和光感受器外段膜盘不能及时更新,进一步影响光信号的接收和转导,正常眼球发育调控信号受阻,多巴胺受体活性下降,抑制眼球延长的能力随之下降;或是代谢废物的堆积引发内质网应激和炎症等过程,生成了某些炎性因子和应激信号,促进脉络膜变薄和巩膜缺氧、重塑。而这些过程仍需大量实验的验证。

2 CDS

CDS 是一组在出生或婴儿早期发病的静止性视锥疾病,表现为中央视力损害、色觉缺陷、眼球震颤和畏光^[22]。

2.1 全色盲 全色盲 (achromatopsia, ACHM) 又称视杆单色视或完全色盲^[44],是一种罕见的常染色体隐性遗传视网膜疾病,发病率约 1/30000^[22,45];同时也是最常见的 CDS^[21]。ACHM 在出生或婴儿期发病,特征为先天性视锥功能缺失,典型表现包括视力受损、眼球震颤、畏光和色觉缺失^[45-46]。多数患者为完全性 ACHM (三种视锥细胞功能完全丧失),少数为不完全性 (部分视锥细胞保留功能)^[47]。诊断基于病史、视力、视野、色觉、电生理和形态学检查^[45];先天性 ACHM 因显著眼球震颤和畏光在出生或婴儿期确诊;功能检查可见视力损害、中心暗点、偏心固视和色觉障碍;视网膜电图特征性表现为视锥反应消失或显著降低;眼底外观通常正常,但可见黄斑区不同程度的光感受器层破坏、视网膜色素上皮丧失和血管变细。目前无治愈方法,基因治疗有前景^[44]。其他对症治疗包括使用深色滤光眼镜或红色隐形眼镜治疗畏光以及低视力辅助和其他支持性措施^[47]。

2.1.1 全色盲 3 型 全色盲 3 型 (ACHM3) 由 *CNGB3* 纯合或复合杂合突变引起。研究人员对具有近视家族史的宾夕法尼亚 Amish 家族进行了遗传连锁分析,发现了 3 个相关变异,尤其是 *CNGB3*^[48]。Chen 等^[49]检测了 16 例常规白内障手术患者 (8 例近视和 8 例正常对照) 的房水外泌体,发现包括 *CNGB3* 在内的多个近视相关基因。Di Scipio 等^[50]报道了一个家系,先证者及 2 名兄弟姐妹表现 HM 和周边视网膜改变,这 3 例患者最终被确诊为 *CNGB3* 突变导致的完全性 ACHM。

2.1.2 全色盲 2 型 全色盲 2 型 (ACHM2) 由 *CNGA3* 突变引起。作为 ACHM 大动物模型,与 Afec-Assaf (阿费克-阿萨夫) 绵羊和野生型 Awassi (阿瓦西) 羊相比,白盲 *Cnga3* 突变型改良的 Awassi 羊表现出更高的近视水平和更大的玻璃体轴长^[51]。此外, Yousaf 等^[52]调查了 3 个已知 *CNGA3* 错义变异的巴基斯坦近亲家系,发现过半患者表现不同程度近视。

2.1.3 全色盲 5 型和全色盲 6 型 全色盲 5 型 (ACHM5) 由 *PDE6C* 突变引起。Georgiou 等^[53]评估了 8 例 *PDE6C* 突变患者,发现其中 5 例为 HM。而全色盲 6 型 (ACHM6)

由 *PDE6H* 突变引起,Andersen 等^[54]研究发现,在已知的 5 种色盲基因 (*CNGA3*、*CNGB3*、*GNAT2*、*PDE6C* 和 *PDE6H*) 突变的患者中,部分存在 HM,而在 *GNAT2*、*PDE6C*、*PDE6H* 突变的患者中, HM 的发生率更高。

光转导过程是光子被捕获后引发光感受器电变化的过程,是视觉形成的第一个神经环节,涉及多种高度特化的蛋白质的相互作用^[55]。在视锥细胞,参与光转导的蛋白很多,其中就包括了 *CNGB3* 和 *CNGA3* 分别编码的位于质膜上的单个环核苷酸门控通道的 β 亚基和 α 亚基,以及 *PDE6C* 和 *PDE6H* 分别编码的位于内膜的 cGMP 磷酸二酯酶的催化亚基和抑制亚基。这 4 个基因的任何致病突变,都会破坏视锥细胞的光转导过程,除了色觉和明视觉丧失外,可能还会打破视网膜内光依赖性的神经递质比如多巴胺的平衡,从而参与近视的发生发展。

2.2 蓝锥细胞单色视 蓝锥细胞单色视 (blue cone monochromatism, BCM) 是一种罕见的 CDS,由编码长波 (L) 和中波 (M) 敏感视蛋白的 *OPN1LW* 和 *OPN1MW* 基因簇突变引起,可致 L 和 M 视锥功能受损或丧失^[56-57]。症状与 ACHM 相似,包括畏光和眼球震颤,眼底检查常显示近视改变^[22]。光谱域光学相干断层扫描显示黄斑明显变薄,共聚焦自适应光学扫描光检成像显示中心凹视锥数量减少^[58]。目前无有效治疗方式,对症措施包括精确矫正屈光不正 (尤其是 HM) 和使用滤光镜减轻畏光^[21]。Williams 团队^[59]研究发现,BCM、Bornholm 眼病 (Bornholm eye disease, BED)、*RPGR* 相关疾病等患者眼轴 ≥ 26 mm 的几率显著增高。在另一项研究中,Stingl 等^[60]在 *OPN1MW/OPN1LW* 的外显子 3 中发现了一种新的 LIVVA 单倍型,其中患者表现出 BCM 或 Bornholm 眼病样表型,其中大多数患有严重近视。Khatib 团队^[61]对 L-/M-视锥蛋白基因的不同单倍型进行的类似研究也得出了相同的结果^[61]。据认为,*OPN1MW/OPN1LW* 外显子 3 中的某些特定单倍型导致视锥细胞中功能性光色素的减少或丧失,可导致伴有或不伴有有色盲的 X 连锁近视^[62-65]。

2.3 BED BED 是一种罕见的 X 连锁视锥功能障碍,特征为二色视、近视、弱视和色觉缺陷,同样由 *OPN1LW/OPN1MW* 基因阵列变异引起^[21,66-67]。Georgiou 等^[21]总结出 BED 患者视力损害自出生或婴儿早期开始,ERG 示视锥反应减弱,后极部色素上皮层和脉络膜血管变薄可见,光学相干断层扫描示视网膜变薄,共聚焦自适应光学扫描光检成像显示视锥镶嵌显著破坏。治疗主要为屈光矫正,其他基因疗法在研发中。研究表明,视锥光色素的缺失或异常是 BED 患者近视的潜在机制^[66,68]。尽管 BED、BCM 表型有重叠,但视神经头萎缩、HM 及较好的红色视觉保留是 BED 的典型特征^[60]。

光感受器表达的光色素分子对光线的吸收是视觉形成的第一步。94% 的人类视锥细胞类型是 L 和 M 型, *OPN1LW* 和 *OPN1MW* 基因的外显子 3 由多种单倍型通过不等重组机制产生,这些机制使基因相互混合,其中一部分单倍型在前信使 RNA 剪接过程中导致外显子 3 跳过,表达这些等位基因的视锥细胞几乎没有色素,相反,同一

视网膜中表达不跳变等位基因的视锥细胞则相对富含色素;视网膜回路通过比较相邻视锥细胞的信号来提取视觉信息,相邻视锥细胞由于含有不同数量的功能性光色素,即使图像中没有对比度,也会发出对比度存在的信号,异常的对比度信号传递可能是促使眼睛生长并导致轴向伸长的刺激因素^[64-65]。据此,在一项多中心、随机、对照、双盲的临床试验中,通过配戴一种降低视网膜对比信号的扩散光学技术眼镜 1 a 后,参与者的近视进展减少了 74%^[69],提示使用能降低对比度的镜片来减缓或阻止轴向伸长似乎可行。一项中国大规模早发型 HM 队列研究发现,与没有 *OPN1LW* 变异的早发型 HM 患者相比,由 *OPN1LW* 变异引起的早发型 HM 患者的视锥规则性和密度降低,并进一步证实,不同的 *OPN1LW* 单倍型与 eoHM 单独存在以及 eoHM 伴色盲存在相关,再次强调了“对比度假说”,即异常 L 锥细胞,导致局部空间对比度紊乱,使视网膜误判离焦,持续刺激眼轴增长^[62]。另外,在动物实验研究中,有学者发现过度暴露于绿光会导致野生型小鼠发生近视,而 *OPN1MW*^{-/-} 小鼠对白光中波长成分的感知不足则会促进其远视,绿光导致近视的机制中可能存在多巴胺能信号通路^[70]。

3 小结

近来有学者阐述了病理性近视特征性临床表现,如后巩膜葡萄肿等背后对应的基因突变,为理解病理性近视的复杂表型提供了重要的临床遗传学视角^[71]。另有学者从宏观的发病机制学说(如巩膜重塑、多巴胺信号)和多组学研究出发,广泛地探讨了近视的病因网络^[72]。这些研究无疑增进了我们对近视整体的认识。而本综述另辟蹊径,将“光感受器”这一视网膜的初始信号接收单元作为核心线索,探讨了光感受器基因突变通过影响光信号处理功能,进而可能诱导近视表型的可能性。

尽管致病基因各异,但光感受器突变所致近视可能共享核心分子通路:(1)视觉信号传导的缺陷,比如 *OPN1MW* 或 *PDE6C* 等基因突变破坏光转导,通过“异常对比度假说”产生误导性离焦信号,驱使眼轴增长;(2)涉

及多巴胺能信号的失衡,光感受器功能失常导致视网膜多巴胺释放减少,解除其对眼轴延长的生理性抑制;(3)上述神经信号异常可能最终汇聚于脉络膜变薄与巩膜缺氧,通过 HIF 等通路促使细胞外基质重塑。这些通路并非孤立,而是构成了一个从初始光信号接收异常,到神经递质失调,最终引发眼球结构性改变的连贯框架,为理解遗传性近视的机制提供了统一视角。此外,近视发展所伴随的眼轴延长、视网膜牵拉及血供障碍,可能会加剧由基因突变引发的光感受器退行性病变进程。

但应注意,不同基因关联的证据强度存在异质性(表 1)。*RPGR* 和 *OPN1LW/OPN1MW* 基因与近视存在强关联,不仅有高发的临床表型支持,其机制亦初现端倪;而其他多数基因的关联仍基于小样本报道,亟待大样本研究确认。另外,尽管本文证据支持光感受器功能障碍与近视存在密切联系,多数证据仍停留于基因突变与近视表型的关联层面,前者是后者的直接原因抑或是视网膜变性后的继发现象仍待厘清。这提示未来研究应优先对初步证据较强的基因进行深入的机制探索,同时通过设立严格对照的队列研究来验证证据较弱基因的贡献度。其次,我们倾向于支持并拓展“异常对比度假说”作为核心机制。该假说认为,*OPN1LW* 等基因单倍型变异导致视锥细胞功能紊乱,在视网膜层面产生异常的局部空间对比度信号,这种持续的“神经噪音”可能被发育中的视觉系统误判为离焦状态,从而驱动眼轴代偿性伸长。同时,基因与环境互作对近视的作用是不可忽视的,特别是父母近视、户外活动不足都有助于近视发生和进展^[73]。基于以上认知,本研究领域具有可观的转化医学前景:(1)在临床上对携带强关联基因突变的儿童实施早期、强化的近视干预;(2)通过构建基因敲除动物模型或者开展多中心临床队列研究验证关键基因的致病性,探寻“对比度信号”调控眼轴生长的直接证据。总之,从光感受器这一视觉起源探究近视机制,不仅革新了对其遗传基础的理解,也为开发针对遗传性近视的精准预警与靶向干预策略开辟了新路径。

表 1 包括近视表型的光感受器疾病及其相关基因

疾病名称	染色体遗传模式	疾病亚型	基因	基因定位	近视相关证据等级
RP	AR	RP1*(或 AD)	<i>RP1</i>	8q11.23-q12.1	可能关联 ^[41-42]
		RP51	<i>TTC8</i>	14q31.3	可能关联 ^[43]
	X	RPSRDF	<i>RPGR</i>	Xp11.4	强关联 ^[28-33,35-36,59]
		RP3	<i>RPGR</i>	Xp11.4	
		RP2	<i>RP2</i>	Xp11.3	可能关联 ^[37-39]
ACHM	AR	ACHM3	<i>CNGB3</i>	8q21.3	可能关联 ^[48,50]
		ACHM2	<i>CNGA3</i>	2q11.2	可能关联 ^[51,52]
		ACHM5	<i>PDE6C</i>	10q23.33	可能关联 ^[53]
	AD	ACHM6*(或 AR)	<i>PDE6H</i>	12p12.3	可能关联 ^[54]
BCM	X		<i>OPN1LW/OPN1MW</i>	Xq28	强关联 ^[59-66,68,70]
BED	X		<i>OPN1LW/OPN1MW</i>	Xq28	

注:RPSRDF 为 X 连锁视网膜色素变性伴鼻窦呼吸道感染或不伴耳聋;AR 为常染色体隐性遗传;AD 为常染色体显性遗传;* 表示该疾病亚型有多种染色体遗传模式;强关联基于 ≥3 个独立家系研究及功能实验支持;可能关联基于 1-2 个小样本家系报道。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 梁韵晴论文选题与修改, 初稿撰写, 文献检索; 李家礼、刘姗姗论文设计与修改; 陆晓和选题指导, 论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016,123(5):1036-1042.
- [2] Wang YH, Huang C, Tseng YL, et al. Refractive error and eye health: an umbrella review of meta-analyses. *Front Med*, 2021, 8: 759767.
- [3] Tideman JW, Snabel MCC, Tedja MS, et al. Association of axial length with risk of uncorrectable visual impairment for Europeans with myopia. *JAMA Ophthalmol*, 2016,134(12):1355-1363.
- [4] Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, et al. IMI impact of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(5):2.
- [5] Wang KL, Han GG, Hao R. Advances in the study of the influence of photoreceptors on the development of myopia. *Exp Eye Res*, 2024, 245:109976.
- [6] Ebrey T, Koutalos Y. Vertebrate photoreceptors. *Prog Retin Eye Res*, 2001,20(1):49-94.
- [7] Rashwan R, Hunt DM, Carvalho LS. The role of voltage-gated ion channels in visual function and disease in mammalian photoreceptors. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2021,473(9):1455-1468.
- [8] Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 2004,43(4):447-468.
- [9] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): E7091-E7100.
- [10] Wang PF, Xiao XS, Huang L, et al. Cone-rod dysfunction is a sign of early-onset high myopia. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(11): 1327-1330.
- [11] Park HN, Jabbar SB, Tan CC, et al. Visually-driven ocular growth in mice requires functional rod photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(10):6272-6279.
- [12] Chakraborty R, Yang V, Park HN, et al. Lack of cone mediated retinal function increases susceptibility to form-deprivation myopia in mice. *Exp Eye Res*, 2019,180:226-230.
- [13] Consortium TC, Tedja MS, Team AR, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet*, 2018,50(6):834-848.
- [14] Tideman JW, Fan Q, Polling JR, et al. When do myopia genes have their effect? Comparison of genetic risks between children and adults. *Genet Epidemiol*, 2016,40(8):756-766.
- [15] Zhu XJ, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF- β 1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia. *Nat Commun*, 2021,12(1):2102.
- [16] Liang XL, Yadav SP, Batz ZA, et al. Protein kinase CK2 modulates the activity of Maf-family bZIP transcription factor NRL in rod photoreceptors of mammalian retina. *Hum Mol Genet*, 2023,32(6): 948-958.
- [17] Mazijk R, Haarman AEG, Hoefsloot LH, et al. Early onset X-linked female limited high myopia in three multigenerational families caused by novel mutations in the *ARR3* gene. *Hum Mutat*, 2022,43(3): 380-388.
- [18] Gu L, Cong PK, Ning QY, et al. The causal mutation in *ARR3*

- gene for high myopia and progressive color vision defect. *Sci Rep*, 2023, 13:8986.
- [19] Niu JN, Zhu WL, Jin XY, et al. Novel splicing variants in the *ARR3* gene cause the female-limited early-onset high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(3):32.
- [20] Jaffal L, Mrad Z, Ibrahim M, et al. The research output of rod-cone dystrophy genetics. *Orphanet J Rare Dis*, 2022,17(1):175.
- [21] Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, et al. Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 100:101244.
- [22] Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points—a review. *Clin Exper Ophthalmol*, 2021,49(3):270-288.
- [23] Wu KY, Kulbay M, Toameh D, et al. Retinitis pigmentosa: novel therapeutic targets and drug development. *Pharmaceutics*, 2023,15(2): 685.
- [24] Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*, 2018,66:157-186.
- [25] Nguyen XTA, Moekotte L, Plomp AS, et al. Retinitis pigmentosa: current clinical management and emerging therapies. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7481.
- [26] Liu WQ, Liu SS, Li P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4883.
- [27] Aoun M, Passerini I, Chiurazzi P, et al. Inherited retinal diseases due to RPE65 variants: from genetic diagnostic management to therapy. *Int J Mol Sci*, 2021,22(13):7207.
- [28] Zito I, Downes SM, Patel RJ, et al. RPGR mutation associated with retinitis pigmentosa, impaired hearing, and sinorespiratory infections. *J Med Genet*, 2003,40(8):609-615.
- [29] Iannaccone A, Breuer DK, Wang XF, et al. Clinical and immunohistochemical evidence for an X-linked retinitis pigmentosa syndrome with recurrent infections and hearing loss in association with an RPGR mutation. *J Med Genet*, 2003,40(11):e118.
- [30] Zhang ZM, Dai HH, Wang L, et al. Novel mutations of RPGR in Chinese families with X-linked retinitis pigmentosa. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):240.
- [31] Li HP. Myopia with X-linked retinitis pigmentosa results from a novel gross deletion of RPGR gene. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(8): 1306-1311.
- [32] Sun HH, Yang SL, Shi JD, et al. A novel mutation of RPGR in a Chinese family with X-linked retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(9):1423-1430.
- [33] Di Iorio V, Karali M, Melillo P, et al. Spectrum of disease severity in patients with X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(14):36.
- [34] Huang YH, Huang YS, Lin CY, et al. The exponential constriction model of the ellipsoid zone in Taiwanese individuals with RPGR-related X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(4): 59.
- [35] Seliniotaki AK, Ververi A, Koukoula S, et al. Female carrier of RPGR mutation presenting with high myopia. *Ophthalmic Genet*, 2024, 45(2):159-163.
- [36] Raji S, Taylor LJ, Josan AS, et al. Early-onset cone photoreceptor

degeneration is associated with high myopia inRPGR – related retinal dystrophy. J Ophthalmol, 2025,2025:4244740.

[37] Fujinami K, Liu X, Ueno S, et al. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort; Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype–phenotype association. American J Med Genetics Pt C, 2020,184(3):675–693.

[38] Georgiou M, Robson AG, Uwaydat SH, et al. RP2-associated X-linked retinopathy: clinical findings, molecular genetics, and natural history in a large cohort of female carriers. Am J Ophthalmol, 2024,261:112–120.

[39] Saeed OB, Traboulsi EI, Coussa RG. Profiling of visual acuity and genotype correlations in RP2 patients; a cross – sectional comparative meta-analysis between carrier females and affected males. Eye, 2023, 37(2):350–355.

[40] Schwarz N, Lane A, Jovanovic K, et al. Arl3 and RP2 regulate the trafficking of ciliary tip kinesins. Hum Mol Genet, 2017,26(17):3451.

[41] Chassine T, Bocquet B, Daien V, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa with *RPI* mutations is associated with myopia. Br J Ophthalmol, 2015,99(10):1360–1365.

[42] Pandova MG, Abduljalil T, Elshafey AE, et al. Inherited retinal dystrophies in a Kuwaiti tribe. Ophthalmic Genet, 2022, 43(4):438–445.

[43] Goyal S, Jäger M, Robinson PN, et al. Confirmation of *TTC8* as a disease gene for nonsyndromic autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP51). Clin Genet, 2016,89(4):454–460.

[44] Michalakis S, Gerhardt M, Rudolph G, et al. Achromatopsia: genetics and gene therapy. Mol Diagn Ther, 2022,26(1):51–59.

[45] Zobor D, Zobor G, Kohl S. Achromatopsia: on the doorstep of a possible therapy. Ophthalmic Res, 2015,54(2):103–108.

[46] Michalakis S, Schön C, Becirovic E, et al. Gene therapy for Achromatopsia. J Gene Med, 2017,19(3):e2944.

[47] Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2004.

[48] Musolf AM, Simpson CL, Alexander TA, et al. Genome-wide scans of myopia in Pennsylvania Amish families reveal significant linkage to 12q15, 8q21.3 and 5p15.33. Hum Genet, 2019,138(4):339–354.

[49] Chen CF, Hua KT, Woung LC, et al. Expression profiling of exosomal miRNAs derived from the aqueous humor of myopia patients. Tohoku J Exp Med, 2019,249(3):213–221.

[50] Di Scipio M, Tavares E, Deshmukh S, et al. Phenotype driven analysis of whole genome sequencing identifies deep intronic variants that cause retinal dystrophies by aberrant exonization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(10):36.

[51] Ross M, Ofri R, Aizenberg I, et al. Naturally-occurring myopia and loss of cone function in a sheep model of Achromatopsia. Sci Rep, 2020,10:19314.

[52] Yousaf S, Tariq N, Sajid Z, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the *CNGA3*-related cone photoreceptor disorder in Pakistani families. Genes, 2022,13(4):617.

[53] Georgiou M, Robson AG, Singh N, et al. Deep phenotyping of *PDE6C*-associated Achromatopsia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(15):5112–5123.

[54] Andersen MKG, Bertelsen M, Grønskov K, et al. Genetic and clinical characterization of Danish Achromatopsia patients. Genes, 2023, 14(3):690.

[55] Wong WM, Mahroo OA. Monogenic retinal diseases associated with genes encoding phototransduction proteins; a review. Clin Exp

Ophthalmol, 2025,53(3):260–280.

[56] Iarossi G, Coppè AM, Passarelli C, et al. Blue cone monochromatism with foveal hypoplasia caused by the concomitant effect of variants in *OPN1LW/OPN1MW* and *GPR143* genes. Int J Mol Sci, 2021,22(16):8617.

[57] Patterson EJ, Kalitzeos A, Kane TM, et al. Foveal cone structure in patients with blue cone monochromacy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(11):23.

[58] Aboshiha J, Dubis AM, Carroll J, et al. The cone dysfunction syndromes; Table 1. Br J Ophthalmol, 2016,100(1):115–121.

[59] Williams KM, Georgiou M, Kalitzeos A, et al. Axial length distributions in patients with genetically confirmed inherited retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(6):15.

[60] Stingl K, Baumann B, De Angeli P, et al. Novel *OPN1LW/OPN1MW* exon 3 haplotype-associated splicing defect in patients with X-linked cone dysfunction. Int J Mol Sci, 2022,23(12):6868.

[61] Khateb S, Shemesh A, Offenheim A, et al. Relatively mild blue cone monochromacy phenotype caused by various haplotypes in the L- and M-cone opsin genes. Mol Vis, 2022,28:21–28.

[62] Wang YW, Sun WM, Xiao XS, et al. Unique haplotypes in *OPN1LW* as a common cause of high myopia with or without protanopia; a potential window into myopic mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,64(4):29.

[63] Orosz O, Rajta I, Vajas A, et al. Myopia and late-onset progressive cone dystrophy associate to *LVAVA/MVAVA* exon 3 interchange haplotypes of opsin genes on chromosome X. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(3):1834–1842.

[64] Neitz M, Wagner-Schuman M, Rowlan JS, et al. Insight from *OPN1LW* gene haplotypes into the cause and prevention of myopia. Genes, 2022,13(6):942.

[65] Neitz M, Neitz J. Intermixing the *OPN1LW* and *OPN1MW* genes disrupts the exonic splicing code causing an array of vision disorders. Genes, 2021,12(8):1180.

[66] McClements M, Davies WIL, Michaelides M, et al. Variations in opsin coding sequences cause X-linked cone dysfunction syndrome with myopia and dichromacy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(2):1361–1369.

[67] Holmquist D, Epstein D, Olsson M, et al. Visual and ocular findings in a family with X-linked cone dysfunction and protanopia. Ophthalmic Genet, 2021,42(5):570–576.

[68] Mountford JK, Davies WIL, Griffiths LR, et al. Differential stability of variant *OPN1LW* gene transcripts in myopic patients. Mol Vis, 2019,25:183–193.

[69] Rappon J, Chung C, Young G, et al. Control of myopia using diffusion optics spectacle lenses: 12-month results of a randomised controlled, efficacy and safety study (CYPRESS). Br J Ophthalmol, 2023,107(11):1709–1715.

[70] Ji SM, Mao XY, Zhang YF, et al. Contribution of M-opsin-based color vision to refractive development in mice. Exp Eye Res, 2021, 209:108669.

[71] 孔静, 温莹. 病理性近视特征性临床表现及其相关基因研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(4):620–626.

[72] 刁启航, 王玲, 王嘉昊, 等. 近视发病机制的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(8):1302–1307.

[73] Qin X, Sun YY, Wang SN, et al. Risk factors for ocular biological parameters in Chinese preschool children: a cohort study from the Beijing whole childhood eye study. Front Med, 2025,12:1510124.