

视网膜色素变性和视锥-视杆细胞营养不良患者基因突变频谱分析

任英华, 盛迅伦, 贾沁, 容维宁, 张爽

引用: 任英华, 盛迅伦, 贾沁, 等. 视网膜色素变性和视锥-视杆细胞营养不良患者基因突变频谱分析. 国际眼科杂志 2021; 21(10): 1803-1807

基金项目: 宁夏自然科学基金项目 (No.2021AAC03302); 国家自然科学基金项目 (No.81760180); 宁夏回族自治区重点研发计划项目 (No.2018BEG03050, 2020BEG03047)

作者单位: (750001) 中国宁夏回族自治区银川市, 宁夏回族自治区人民医院宁夏眼科医院 西北民族大学第一附属医院 宁夏致盲性眼病临床医学研究中心

作者简介: 任英华, 毕业于宁夏医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 遗传性眼病及眼视光学。

通讯作者: 张爽, 毕业于山东大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 遗传性眼病及眼视光学. shuang923@aliyun.com

收稿日期: 2021-03-10 修回日期: 2021-09-01

摘要

目的: 分析中国宁夏地区常染色体隐性遗传视网膜色素变性 (ARRP) 及视锥-视杆细胞营养不良 (CORD) 的基因突变频谱。

方法: 纳入 2016-09/2020-02 在宁夏人民医院眼科医院就诊的 35 例 ARRP 患者和 18 例常染色体隐性 CORD 患者, 行详细的眼科检查。抽取外周静脉血, 对先证者应用包含 232 个致病基因的遗传性视网膜疾病捕获芯片进行靶向捕获富集高通量测序。利用在线分析软件对可疑基因变异致病性进行预测, 利用 Sanger 测序对家系成员进行共分离分析。

结果: ARRP 患者 35 例中, 检测到致病基因 16 个, 以 RP1 基因突变率最高, 占 14% (5/35), 其次为 ABCA4、CRB1 和 EYS 基因, 均占 11% (4/35); 18 例常染色体隐性 CORD 患者中, 检测到致病基因 10 个, 以 ABCA4 基因突变率最高, 占 28% (5/18), 其次为 ALMS1、PROM1、RPE65、USH2A 基因, 均占 11% (2/18); ARRP 和 CORD 患者中, 共同致病基因有 ABCA4、CLN3、CRB1、PROM1、NRL 共 5 个, 占 42% (22/53)。

结论: ARRP 及 CORD 两种疾病在表型之间具有一定程度的相似性和交叉性, 致病基因突变谱上存在一定重叠性。宁夏地区最常见的重叠基因为 ABCA4。

关键词: 常染色体隐性遗传; 视网膜色素变性; 视锥-视杆细胞营养不良; 基因检测; 突变分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.28

Spectrum analysis of gene mutations in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy

Ying-Hua Ren, Xun-Lun Sheng, Qin Jia, Wei-Ning Rong, Shuang Zhang

Foundation items: Ningxia Natural Science Foundation Project (No.

2021AAC03302); National Natural Science Foundation of China (No.81760180); Key Research and Development Project of Ningxia Hui Autonomous Region (No.2018BEG03050, 2020BEG03047)

Ningxia Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; The First Affiliated Hospital of Northwest Minzu University; Ningxia Clinical Research Center on Diseases of Blindness in Eye, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Shuang Zhang. Ningxia Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; The First Affiliated Hospital of Northwest Minzu University; Ningxia Clinical Research Center on Diseases of Blindness in Eye, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China. shuang923@aliyun.com

Received: 2021-03-10 Accepted: 2021-09-01

Abstract

• AIM: To analyze the gene mutation spectrum of autosomal recessive retinitis pigmentosa (ARRP) pedigrees and cone-rod dystrophy (CORD) pedigrees in Ningxia region of China.

• METHODS: Totally 35 ARRP pedigrees and 18 CORD pedigrees were included in Ningxia Eye Hospital from September 2016 to February 2020. Peripheral venous blood samples of the proband were collected for targeted capture enrichment and high-throughput sequencing using a genetic retinal disease capture chip that contain 232 pathogenic genes. Online analysis software was used to predict the pathogenicity of suspicious gene variation, and Sanger sequencing was used to analyze the co-segregation of the family members.

• RESULTS: Totally 16 pathogenic genes were confirmed in 35 ARRP pedigrees, the mutations rate of RP1 gene was the highest, accounting for 14% (5/35), following were ABCA4, CRB1 and EYS gene, accounted for 11% (4/35); 18 CORD pedigrees carried 10 pathogenic genes. The mutation rate of ABCA4 gene was the highest, accounting for 28% (5/18), followed by ALMS1, PROM1, RPE65, USH2A gene, accounting for 11% (2/18). There were 5 co-exist disease-causing genes in ARRP and CORD pedigrees, which were ABCA4, CLN3, CRB1, PROM1, NRL, accounting for 42% (22/53).

• CONCLUSION: There are similarities and crossover in the phenotype of ARRP and CORD. The pathogenic genes were overlapped. The most common overlapping gene between the two diseases is ABCA4.

• KEYWORDS: autosomal recessive inheritance; retinitis pigmentosa; cone-rod dystrophy; gene detection; mutation analysis

Citation: Ren YH, Sheng XL, Jia Q, et al. Spectrum analysis of gene mutations in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(10):1803-1807

0 引言

遗传性视网膜变性疾病 (hereditary retinal dystrophies, HRD) 是临床上最常见的致盲性遗传性视网膜变性疾病^[1], 主要因为遗传性基因突变, 具有高度的临床和遗传异质性。其中常染色体隐性遗传视网膜色素变性 (autosomal recessive retinitis pigmentosa, ARRP) 和常染色体隐性遗传视锥-视杆细胞营养不良 (cone-rod dystrophy, CORD) 两种疾病的表型之间具有一定程度的相似性和交叉性, 致病基因又有重叠性, 从遗传学及临床表型探索疾病的特点有利于发现疾病规律, 进一步寻找共同治疗靶点。视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是由于光感受器 (视杆细胞和视锥细胞) 或视网膜色素上皮的正常功能异常相关的一类遗传性进行性致盲眼病, 其发病机制尚未完全明确, 在由单一基因所致盲的遗传性眼病中 RP 发病率占首位。世界范围内的发病率为 1/4000^[2], 影响全世界约 250 万人^[3]。CORD 以视锥细胞受损为主, 伴不同程度的视杆细胞损伤。两者均为高度临床异质性和遗传异质性眼病, 许多基因缺陷均可导致上述两种疾病的发生, 目前不能通过基因检测结果直接进行准确诊断, 限制了本病基因诊断在临床的广泛应用。本研究应用目标序列捕获结合二代测序技术对 ARRP 和 CORD 患者进行基因突变频谱检测分析, 同时结合临床表型分析, 初步探讨 ARRP 和 CORD 的诊断和鉴别诊断。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2016-09/2020-02 在宁夏眼科医院就诊的 35 例 ARRP 患者和 18 例 CORD 患者纳入研究, 采集先证者及家系成员病史资料, 所有患者及其家庭成员均接受详细的眼部检查, 包括裂隙灯显微镜、间接检眼镜、裸眼视力、最佳矫正视力、视野、彩色眼底照相、频域光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影及视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 等检查。ARRP 纳入标准: (1) 符合 ARRP 的诊断标准: 1) 首发夜盲史; 2) 视力逐渐下降; 3) 眼底表现为视盘色蜡黄或变淡, 视网膜血管变细, 周边视网膜可见骨细胞样色素沉着, 晚期视野呈向心性缩窄; 4) 暗适应检查早期视杆细胞功能降低, 视锥细胞功能正常, 随着病情的进展, 视锥视杆细胞功能均下降甚至丧失; (2) 通过系谱分析确定为 RP 患者。ARRP 排除标准: 通过全身检查排除综合征性 RP 患者、非典型 RP 患者。常染色体隐性遗传 CORD 纳入标准: (1) 符合 CORD 的诊断标准: 1) 首发视力逐渐下降; 2) 视野出现中心暗点; 3) 全视野 ERG 出现视锥视杆细胞功能均下降甚至丧失, 并且视锥细胞功能和视杆细胞功能相同或受损更严重; 4) 多数患者眼底检查和黄斑 OCT 检查显示黄斑萎缩; (2) 通过系谱分析确定为 CORD 患者。常染色体隐性遗传 CORD 排除标准: 通过全身检查及基因检测排除误诊为 CORD 患者。本研究遵循赫尔辛基宣言, 并经宁夏回族自治区人民医院宁夏眼科医院伦理委员会审核通过批文号, 所有研究对象和未成年患者监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取及测序分析

从受检者外周血中提取 DNA。应用的目标序列捕获芯片包括 232 个由 RetNet 网站 (<https://sph.uth.edu/RETNET>) 所公布的 HRD 已知致病基因, 针对已知的致病基因及突变位点定制特异性的寡

核酸苷酸探针, 通过 Agilent SureSelect 外显子靶向序列富集系统对目标基因组区域进行液相捕获, 高通量测序仪 (Illumina HiSeq™2000) 进行测序。将高通量二代测序结果应用 Burrows - Wheeler Aligner 软件同 University of California Santa Cruz (UCSC) 人类基因组对照序列 hg19 完成比对, 并运用 Genome Analysis Tool Kit 工具对获得的测序结果进行校准及完善。将检测获得的 DNA 序列变异信息与单核苷酸多态性数据库进行比对过滤, 应用 ANNOVAR 对剩余的突变基因进行蛋白质的改变预测, 剔除同义突变, 利用专业版人类基因突变数据库进行基因位点检索获得候选致病突变位点。对可疑致病变异进行 Sanger 验证及家系共分离分析。

1.2.2 数据分析

依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American college of medical genetics and genomics, ACMG), 2015 年发布的《序列变异解读标准和指南》对新发变异进行基因变异致病性评估。已报道变异分类标准参考文献方法^[4], 采用 GERP++ 软件和 UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>) 在线工具对突变位点的氨基酸进行保守性分析。在 1000Genome (<http://browser.1000genomes.org/index.html>)、EVS (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) 和 ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>) 数据库中查看变异在正常人群中的等位基因频率, 最小等位基因频率小于 0.005 作为排除良性变异的标准。选用 Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、SIFT (<http://sift.jvvi.org>)、PROVEAN (<http://provean.jvvi.org/index.php>) 和 MutationTaster (<http://www.Mutationtaster.org>) 进行致病性预测。用 Human Splicing Finder 和 MaxEntScan (<http://www.umd.be/HSF/>) 预测变异对 pre-mRNA 正确剪切的影响。使用 HOPE (<https://www3.cmbi.umcn.nl/hope>) 分析变异对于编码蛋白结构的影响。

2 结果

有些遗传性眼病家系中除先证者外, 家庭成员中暂找不到其他患者, 无法确定其遗传方式, 既往称为散发型。但是随着近年来二代测序技术的广泛应用, 许多对散发遗传性眼病的研究表明这些病例大部分属于常染色体隐性遗传。本研究的 35 例 ARRP 患者中, 首发症状为夜视力下降者 26 例, 不同程度进行性视力下降者为 5 例, 健康查体发现为 4 例, 首发症状年龄为 6~49 岁, 最佳矫正视力范围为 0.1~2.0。本研究的 18 例 CORD 患者中, 首发症状为进行性视力下降, 首发症状年龄为 12~36 岁, 最佳矫正视力范围为指数/30cm~0.3。

本研究中对 35 例 ARRP 患者和 18 例 CORD 患者进行基因检测分析, 其中表 1 提示: 在 35 例 ARRP 患者中, 检测到突变基因共有 16 个, 分别是 ABCA4、C2orf71、C8orf37、CLRN1、EYS、CLN3、CRB1、CNGA1、KIAA1549、MERTK、NRL、PROM1、RDH12、RHO、RP1 和 TULP1, 其中以 RP1 基因突变率最高, 占 14% (5/35), 其次为以 ABCA4、CRB1 和 EYS 基因, 均占 11% (4/35); 表 2 提示: 18 例 CORD 患者中, 共检测到突变基因 10 个, 分别是 ABCA4、ALMS1、CLN3、CRB1、NRL、PROM1、RPE65、USH2A、GUCY2D、CDH23, 其中以 ABCA4 基因突变率最高, 占 28% (5/18), 其次为以 ALMS1、PROM1、RPE65、USH2A 基因, 均占 11% (2/18); 在 ARRP 和 CORD 患者中, 共同致病基因有 ABCA4、CLN3、CRB1、PROM1、NRL 共 5 个, 占 42% (22/53)。

表 1 ARRP 患者中突变基因位点

突变基因	患者例数	突变位点
ABCA4	4	c.673G>A (p.V225M) c.3758C>T (p.T1253M) c.2473G>A (p.G825R) c.673G>A (p.V225M) c.2576delA (p.Q859fs) c.1680delC (p.T560fs)
C2orf71	3	c.3315_3316del (p.S1105fs) c.1159dupC (p.H387fs) c.3700G>T (p.E1234X) c.3315_3316del (p.S1105fs) c.398_401del (p.133_134del)
C8orf37	1	c.172A>T (p.K58X) c.99C>A (p.C33X)
CLRN1	1	c.335C>T (p.T112I)
CLN3	1	c.416G>A (p.G154 D)
CRB1	4	c.1576C>T (p.R526X) c.3863G>A (p.G2188S) c.1198T>G (p.C400G) c.2761G>A (p.G921R) c.167G>A (p.C56Y) c.3061G>A (p.V1021M)
CNGA1	2	c.747G>A (p.W249X) c.1892C>T (p.T631M) c.472delC (p.L158fs)
EYS	4	c.9477T>G (c.T9477G) c.586A>C (p.K196Q) c.7465T>C (p.Y2489H) c.5825G>T (p.G1942V) c.7919G>A (p.W2640X) c.8861T>C (p.F2954S) c.490C>T (p.R164X) c.6416G>A (p.C2139Y)
KIAA1549	1	c.3377C>T (p.S1126L) c.1232C>T (p.P411L)
MERTK	1	c.2302G>A (p.A768T) c.1091delA (p.E364fs)
NRL	1	c.149C>T (p.S50L)
PROM1	2	c.27_28del (p.L9fs) c.2309C>A (p.P770H) c.2788-52C>A (NA)
RDH12	1	c.250C>T (p.R84X) c.437T>A (p.V146D)
RHO	2	c.1040C>A (p.P347Q) c.70T>G (p.F24V)
RP1	5	c.1915dupA (p.V638fs) c.3937delA (p.K1313fs) c.6179delA (p.E2060fs) c.141A>C (p.Q47H) c.2380G>T (p.E794X) c.1363A>T (p.R455X)
TULP1	2	c.1024C>G (p.R342G) c.344A>G (p.E155G) c.524dupC (p.P175fs)

3 讨论

在 HRD 的研究中,致病基因临床表型存在很大的异质性。研究 HRD 表型异质性有利于丰富疾病表型谱特征,促进 HRD 的精准诊断和个体化治疗。本研究应用目标序列捕获结合第二代测序技术对患者进行突变基因筛查,筛查技术快速而准确。在 ARRP 和 CORD 两种疾病中,ARRP 共筛查出 16 个致病基因,CORD 共筛出 10 个致病基因,覆盖范围为常见致病基因,表现为高度的遗传异质性和临床异质性,其中有 5 个共同致病基因,分别为 ABCA4、PROM1、CLN3、CRB1、NRL。ABCA4 的检出频率最高,其次为 PROM1。根据 RetNet 网站公布的数据 (RetNet: <https://sph.uth.edu/Retnet/sum-dis.htm>) 显示,ABCA4、C8orf37、CERKL、PROM1 共 4 个基因既可以导致 ARRP 又可导致 CORD。由此可见,以上 ARRP 和 CORD 两种疾病的致病基因具有重叠性,本研究结果中检测出 5 个共同致病基因也证实了这一结果。由于 ARRP 和 CORD 两种疾病无论在表型上还是在疾病进展严重程度

上均表现一定程度的相似性和交叉性,在不同年龄阶段和疾病发展的不同时期具有明显的临床异质性,在致病基因上也存在一定重叠,两种疾病表型主要区别在于首发临床症状,ARRP 首发症状为夜盲,该症状可持续多年后出现视力下降,此时 ERG 检查表现视锥视杆细胞均重度下降。本研究中患者首诊原因主要为夜视力下降,最佳矫正视力范围 0.1~2.0,视盘颜色明显变淡或蜡黄,视网膜血管变细,后极部及周边散在骨细胞样色素颗粒沉着。而 CORD 首发症状主要为视力下降,主要为视锥细胞功能障碍伴较晚的视杆细胞受累,黄斑区视网膜外层光感受器受损,随年龄增长范围扩大,可累及周边部甚至全视网膜,ERG 检查视锥细胞反应可呈熄灭型或明显下降。

ABCA4 基因突变能够引起 Stargardt 病 (STGD)、COD/CORD、ARRP 或部分类型的年龄相关性黄斑变性等临床表型,且患者的发病年龄、发病特点也各不相同,ABCA4 基因突变人群发生率是 4.5%~10%^[5]。ABCA4 基因定位于 1p22.1,主要编码 ABCA4 蛋白,ABCA4 蛋白是感光细

表2 常染色体隐性遗传CORD患者中突变基因位点

突变基因	患者例数	突变位点
ABCA4	5	c.3323G>A(p.R1108H) c.1561delG(p.V521fs) c.5512C>T(p.H1838Y) c.1761-2A>G(NA) c.5318C>T(p.A1733V) c.1118T>A(p.L373X) c.170delins GAA(p.P57fs) c.1006delT(p.S336fs) c.618_619insAAGGACATCGCCTGCAGC(p.E207delinsKDIACSE)
ALMS1	2	c.172A>T(p.K58X) c.99C>A(p.C33X) c.6754G>T(p.E2252X) c.11641_11642del(p.M3881fs)
CLN3	1	c.1012C>T(p.R338C) c.107_124del(p.36_42del)
CRB1	1	c.T514C(p.C172R) c.2378G>A(p.R793Q)
NRL	1	c.C122T(p.S41F)
PROM1	2	c.544dupC(p.Q182fs) c.2373+5G>T(NA)
RPE65	2	c.997G>C(p.G333R) c.149T>C(p.F50S) c.544C>G(p.H182D)
USH2A	2	c.A11224G(p.N3742D) c.C355T(p.R119C) c.785-1G>C
GUCY2D	1	c.C380T(p.P127L) c.T1943C(p.L648P)
CDH23	1	c.C3520G(p.H1174D)

胞中重要的功能性蛋白。功能正常的 ABCA4 蛋白能够将视循环视黄醛代谢的中间产物 N-视黄基磷脂酰乙醇胺转运,帮助其自发分解为全反式视黄醛,进入视循环。当 ABCA4 蛋白功能异常时,N-视黄基磷脂酰乙醇胺聚集,并随感光细胞脱落至 RPE 中,经进一步反应生成 N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(A2E),A2E 是脂褐质的主要基团,具有细胞毒性,会导致 RPE 细胞凋亡^[6],进而破坏视网膜色素上皮的结构和功能,导致疾病发生和发展。一般常染色体隐性遗传发病早,病情进展快。视功能损害较为严重。王晓光等^[7]研究表明,ABCA4 基因突变出现在 CORD 患者及其同胞妹妹基因检测中,二者虽致病基因一致,但眼底表现存在差异,因此,仅通过基因检测难以做出准确诊断,需与临床表型相结合分析才能确定诊断。本研究中,ABCA4 重叠出现的频次最高,且是由不同突变位点导致不同疾病的发生,临床表现也出现多样化。

PROM1 基因定位于 4p15.32,在视网膜中的确切生理作用尚不清楚,PROM1 相关的临床表型主要包括 STGD,CORD 等。PROM1 蛋白定位于光感受器外段^[8-9]。有研究发现 PROM1^{-/-}小鼠表现出 Rdh12 和 ABCA4 的显著下调,并推测 PROM1 缺乏的下游事件是 A2E/脂褐素的累积,并加重 ABCA4 基因突变的效应^[10]。研究发现 PROM1 相关的形态表型均与 CORD 相关^[11]。本研究中 ARR 家系的 PROM1 基因突变位点为 c.27_28del(p.L9fs) c.2309C>A(p.P770H) 和 c.2788-52C>A(NA),成员尚未见锥杆细胞营养不良,可能与疾病发展阶段相关,需要长期随访。CORD 家系的 PROM1 基因突变位点为 c.544dupC(p.Q182fs) 和 c.2373+5G>T(NA)。

CLN3 基因首先被报道为神经元蜡样脂褐质沉积症的致病基因,基因定位于染色体 16p12.1~p11.2^[12],编码的蛋白是一个完整的膜蛋白,眼内 CLN3 主要定位于视网膜感光细胞的内段、视网膜内部细胞和 Müller 细胞中,与高尔基体和突触蛋白的运输相关^[13],为凋亡抑制基因。其

突变常与神经退行性疾病相关,眼病患者表现为 CORD,其视杆细胞功能降低明显,而视锥细胞功能多变^[13]。最早关于 CLN3 的研究是 Batten 病,这是一种感光细胞及神经细胞过度凋亡引起的常染色体隐性遗传的神经退行性疾病,病理表现为脑神经元细胞的凋亡及内源性神经酰胺水平升高^[14],患者的 CLN3 有近 1kb 的基因缺失,临床表现为精神、运动系统退行性疾病迅速进展,癫痫发作、发育不良、小头畸形,共济失调和感光细胞退化而导致的视力丧失。2014 年,Wang 等^[15]报导 CLN3 可引起 ARR 和 CORD,但未见全身症状。本研究中 ARR 患者 CLN3 基因突变位点为 c.416G>A(p.G154D),而 CORD 患者基因突变位点为 c.1012C>T(p.R338C) c.107_124del(p.36_42del),未发现神经系统异常,伴随疾病的发展,是否会出现神经系统异常需要长期随访观察。

CRB1 基因定位于 1q31.3,要在光感受器内段以及大脑中表达,主要参与光感受器形态形成,突变可能抑制视网膜的发育,导致光感受器信号传导的丢失^[16]。CRB1 突变的临床表型主要有 RP 和 Leber 先天性黑朦^[17],本研究在 CORD 中也发现 2 例 CRB1 基因突变,突变位点分别为 c.T514C(p.C172R) 和 c.2378G>A(p.R793Q)。

NRL 基因定位于 14q11.2,编码合成碱性亮氨酸拉链蛋白,属于 DNA 结合蛋白的亮氨酸拉链家族。对视杆细胞的发育和分化具有重要作用。表达于成熟视网膜中。在模仿人类视网膜的发育研究中发现 NRL 敲除会导致视杆细胞的完全缺失^[18],并且 NRL 也是 RP 基因治疗的靶点之一^[19]。

综上所述,目标区域测序的基因诊断方法是检测 HRD 的强大工具,结合临床表型才能更准确的做出临床诊断。在 ARR 和 CORD 两种疾病中,存在表型异质性和致病基因的重叠,同一基因不同位点突变可以导致不同疾病或同一疾病但不同临床表型。因此,对 ARR 和 CORD 的诊断需要依据基因检测结果和更多更深入的临床研究。

遗传性眼病表型复杂,明确基因型和临床表型关系有利于辅助基因治疗的研究。

参考文献

- 1 Dalkara D, Sahel JA. Gene therapy for inherited retinal degenerations. *C R Biol* 2014;337(3):185-192
- 2 Schulz HL, Grassmann F, Kellner U, et al. Mutation spectrum of the ABCA4 gene in 335 stargardt disease patients from a multicenter German cohort—impact of selected deep intronic variants and common SNPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):394-403
- 3 蒋鹏飞, 彭俊, 欧晨, 等. 视网膜色素变性的实验研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(6):970-973
- 4 Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006;368(9549):1795-1809
- 5 梁庆玲, 刘勇, 孟晓红, 等. ABCA4 基因相关的遗传性视网膜变性疾病的表型与基因型分析. *第三军医大学学报* 2016;38(8):874-880
- 6 Tsybovsky Y, Molday RS, Palczewski K. The ATP-binding cassette transporter ABCA4: structural and functional properties and role in retinal disease. *Adv Exp Med Biol* 2010;703:105-125
- 7 王晓光, 刘海军, 张少弛, 等. 视网膜色素变性和视锥-视杆细胞营养不良患者的基因型及临床表型分析. *中华眼底病杂志* 2018(6):526-535
- 8 Zacchigna S, Oh H, Wilsch-Brauninger M, et al. Loss of the cholesterol-binding protein prominin-1/CD133 causes disk dysmorphogenesis and photoreceptor degeneration. *J Neurosci* 2009;29(7):2297-2308
- 9 Yang ZL, Chen YL, Lillo C, et al. Mutant prominin 1 found in patients with macular degeneration disrupts photoreceptor disk morphogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008;118(8):2908-2916

- 10 Lee W, Paavo M, Zernant J, et al. Modification of the PROM1 disease phenotype by a mutation in ABCA4. *Ophthalmic Genet* 2019;40(4):369-375
- 11 Cehajic-Kapetanovic J, Birtel J, McClements ME, et al. Clinical and molecular characterization of PROM1-related retinal degeneration. *JAMA Netw Open* 2019;2(6):e195752
- 12 Favrot M, Coll JL, Louis N, et al. Cell death and cancer: replacement of apoptotic genes and inactivation of death suppressor genes in therapy. *Gene Ther* 1998;5(6):728-739
- 13 Ku CA, Hull S, Arno G, et al. Detailed clinical phenotype and molecular genetic findings in CLN3-associated isolated retinal degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(7):749-760
- 14 Lerner TJ, Boustany RMN, Anderson JW, et al. Isolation of a novel gene underlying batten disease, CLN₃. *Cell* 1995;82(6):949-957
- 15 Wang F, Wang H, Tuan HF, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet* 2014;133(3):331-345
- 16 Guo XX, Li J, Wang QW, et al. Identification of CRB1 mutations in two Chinese consanguineous families exhibiting autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Mol Med Report* 2019;20(3):2922-2928
- 17 Alves CH, Wijnholds J. AAV gene augmentation therapy for CRB1-associated retinitis pigmentosa. *Methods Mol Biol* 2018;1715:135-151
- 18 Tasneem Akhtar. 运用人类人工诱导多能干细胞衍生的视网膜类器官研究感光细胞分化中的视网膜色素上皮细胞和 NRL 基因的作用. *中国科学技术大学* 2020
- 19 Moore SM, Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Targeting of the NRL pathway as a therapeutic strategy to treat retinitis pigmentosa. *J Clin Med* 2020;9(7):2224