

· 临床研究 ·

中国无脉络膜症患者自然病程研究

韩筱煦 李蕙 吴世靖 孙子系 周崎 睢瑞芳

100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者:睢瑞芳,Email:hrfsui@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.007

【摘要】 目的 分析中国无脉络膜症(CHM)患者的临床表型及基因表型特征,描述CHM患者自然病程变化特点。**方法** 纳入2009年4月至2017年8月就诊于北京协和医院眼科并满足在最短5年内至少随诊2次的CHM患者。对患者进行分子遗传学检测,以及最佳矫正视力、彩色眼底照相、光相干断层扫描(OCT)、视野、全视野视网膜电图(fERG)检查。**结果** 共纳入来自7个家系的10例中国汉族CHM患者。10例患者均经分子遗传学检测明确致病位点,其中2种为新发突变。患者初诊年龄为8~52岁,中位数年龄为44岁。初次~末次就诊时间间隔为5.03~7.24年,平均6.08年。初诊视力(logMAR)为0.0~2.0,平均初诊视力为0.56(约为小数视力0.28)。初诊年龄>35岁者中心视力已明显受损,并呈较快速度下降。OCT结果提示CHM患者中央视网膜厚度呈现先增厚后变薄的趋势,部分患者可见外层视网膜管样结构。患者残留视野与初诊年龄呈高度负相关($r=-0.861, P<0.001$)。10例患者中5例因眼底病变程度重,无需行fERG检查,2例患者呈明视、暗视反应降低,另3例患者记录不到fERG反应。**结论** 中国CHM患者可能病情更重、进展更快。外层视网膜管样结构是该病OCT重要表现。视野、fERG仅适用于评价早早期患者的病情。

【关键词】 无脉络膜症; 基因型; 视力; 光相干断层扫描; 视野; 视网膜电图

基金项目: 国家自然科学基金项目(81470669); 北京市自然科学基金项目(7152116); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-002)

Study of natural history of Chinese patients with choroideremia Han Xiaoxu, Li Hui, Wu Shijing, Sun Zixi, Zhou Qi, Sui Ruifang

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

[Abstract] Objective To provide detailed clinical and molecular genetic findings and describe the characteristics of natural history in Chinese choroideremia (CHM) patients. **Methods** The patients with CHM who met the inclusion criteria of at least two visits over a minimum period of 5 years were recruited on a voluntary basis at the Ophthalmic Genetics Clinic in Peking Union Medical College Hospital from April 2009 to August 2017. Molecular genetic analysis results, best-corrected visual acuity (BCVA), color fundus photograph, optical coherence tomography (OCT), visual field (VF), full-field electroretinography (fERG) were obtained. This study protocol was approved by the Institutional Review Board of Peking Union Medical College Hospital (S-K125). Written informed consent was obtained from each participant. **Results** Ten Chinese Han patients from seven CHM families were included. The mutations were confirmed by molecular genetic analysis, and two novel mutations were found. The median age of 10 patients at first visit was 44 years (range 8–52 years). The mean first-last visit period was 6.08 years (range 5.03–7.24 years). The mean BCVA at first visit in logMAR equivalents was 0.56 (range 0.0–2.0) or approximately 0.28 decimal acuity. The correlation between BCVA at first visit and age showed that relative good vision remained until 35 years old and BCVA subsequently reduced rapidly. OCT showed a thickening of the central retinal thickness at early stage, followed by a thinning over decades. Outer retinal tubulation (ORT) was shown in some patients. There was a strong negative correlation ($r=-0.861, P<0.001$) between residual VF and age. Five patients did not need to record fERG because of serious fundus lesions. Two patients exhibited decreased amplitudes for both rod and cone-driven responses, and three patients exhibited no fERG amplitudes. **Conclusions** The progression of CHM may be severer and faster in Chinese patients than that in Western patients. ORT is an important manifestation of OCT in CHM patients. VF and fERG are applicable to evaluate the condition of very-early phase of CHM.

[Key words] Choroideremia; Gene; Visual acuity; Optical coherence tomography; Visual field; Electroretinography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470669); Beijing Natural Science

Foundation (7152116); Medical Sciences and Health's Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2016-I2M-1-002)

无脉络膜症 (choroideremia, CHM, MIM# 303100) 是一种 X 连锁隐性遗传的视网膜变性疾病,以进行性光感受器细胞、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 及脉络膜的萎缩为特征。国外文献报道 CHM 的患病率为 $1/50\,000 \sim 100\,000$ ^[1-2]。CHM 男性患者多在儿童期出现夜盲,随后出现进行性周边视野缺损,病变累及黄斑时出现中心视力下降;女性携带者除屈光不正外一般无其他临床症状,眼底主要表现为斑驳的、马赛克样色素改变,这种眼底改变可以被 Lyon 提出的 X 染色体不平衡失活假说所解释^[3]。CHM 致病基因为 *CHM* 基因,位于 Xq21.2,包含 15 个外显子,编码一个含有 653 个氨基酸的蛋白 REP-1 (Rab Escort Protein 1)^[1,4],其在细胞内囊泡转运过程中发挥关键作用^[5-7]。目前对于该病的病理机制仍不明确,关于光感受器细胞、RPE、脉络膜的萎缩是独立发生还是按照某种顺序相继发生仍存在多种假说。目前普遍接受的观点认为 RPE 细胞首先萎缩,随后发生光感受器细胞受损,最终脉络膜萎缩^[8]。2016 年, CHM 基因治疗的 I/II 期临床试验 (<http://www.ClinicalTrials.gov>, #NCT01461213) 验证了其安全性和有效性,也预示着 CHM 或将成为基因治疗的热点。因疾病自然病程的发展规律与“治疗窗”息息相关,对于 CHM 自然病程的研究也变得愈发重要。自然病程研究需基于对大量病例的长期随访及资料收集,这对患病率极低的 CHM 来说异常困难,因而世界范围内对于该病自然病程的研究很有限,西方几篇关于自然病程的研究也多是基于中心视力,且结论不一^[9-12]。中国 CHM 患者的临床研究仅报道了不到 10 个家系^[13-15],多是基于临床表现的个案报道,更无涉及自然病程的纵向研究出现。目前中国 CHM 患者临床表型特征及中国人群与西方人群在自然病程发展上是否一致等尚未阐明,这些问题对于明确该病的病理机制、基因治疗的时机都十分关键。本研究中对 10 例中国汉族 CHM 患者进行基因型及临床表型分析,且首次对中国 CHM 患者进行自然病程的纵向研究,这有助于决定中国患者的基因治疗时机,了解中国人群与西方人群临床表型的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性病例观察研究设计,纳入 2009 年 4 月

至 2017 年 8 月就诊于北京协和医院眼科的门诊患者。纳入标准:(1)满足 CHM 临床诊断标准,有夜盲病史、特征性的眼底表现以及家族史符合 X 连锁遗传特征;(2)通过分子遗传学方法明确诊断为 CHM;(3)在至少 5 年时间内随诊 ≥ 2 次者。排除标准:(1)患有其他视网膜疾病或已明确具有其他视网膜特异性突变;(2)患有其他可影响到视网膜功能的眼部疾病,如青光眼。本研究经中国医学科学院北京协和医院伦理委员会通过(伦理委员会批准文号:S-K125),所有研究对象均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 相关临床检测 所有患者首诊时记录眼部及全身病史、家族史、父母婚育史。患者每次随诊均完成完整的眼部检查,包括最佳矫正视力 (best corrective visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜检查、扩瞳眼底检查、彩色眼底照相 (Topcon 50EX and Topcon 50IX; Topcon Medical Systems, 美国 Topcon 公司) 和频域光相干断层扫描仪 (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) (德国 Heidelberg Engineering GmbH 公司) 检查,视患者配合情况同时行视野及全视野视网膜电图 (full-field electroretinography, fERG) (RetiPort ERG system, 德国 Roland Consult 公司) 检查,其中 SD-OCT 检查评价视网膜细微结构并测量中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT)。CRT 测量方法:手动测量中心凹处内界膜至视网膜色素上皮内表面之间的垂直距离。每例患者 CRT 测量均经 2 位经验丰富的眼科医师分别独立完成,最终数据取其平均值。视野检查使用 Octopus 101 型全自动视野计静态视野 TOP 程序检查中心 30° 视野:背景光亮度为 4 asb,颜色为白色;视标大小均为 Goldmann III 号视标,颜色为白色;检查范围内共 59 个点,半暗室环境下进行;患者均先矫正屈光不正并进行示教训练,检查前均先在暗室下适应 15 min。fERG 严格按照国际临床视觉电生理协会 (ISCEV) 发布的标准进行检查。fERG 结果判定标准:根据本中心正常值, b 波反应振幅低于正常值下限的 30% 者为轻度下降,降低幅度为 30% ~ 70% 者为中度下降,降低幅度 $>70\%$ 者为重度下降, a 波和 b 波反应呈平坦波为记录不到反应。

1.2.2 分子遗传学检测 抽取外周静脉血 5 ~ 6 ml 并使用试剂盒法提取 DNA (德国 Qiagen 公司),使用文献[4]中引物对 *CHM* 基因的 15 个外显子及外显子内含子接合处进行 PCR 扩增以及 Sanger 法测序,测序

结果使用 SeqMan 软件(伦敦 DNASTAR Lasergene 公司)分析整理,对于未发现突变者进一步行多重连接探针扩增技术(multiplexLigation-dependent probe amplification, MLPA)及实时定量 PCR 检测大片段突变。按照 MLPA 试剂盒(D366-A2-CHM-RP2-RPCR, 荷兰 MRC 公司)说明书标准操作。MLPA 及实时定量 PCR 详细实验方法参见文献[16]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。采用线性相关分析评价初诊年龄与初诊视力、5 年 logMAR 视力变化、初诊 CRT、残留视野间关系。 $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。 r 值 >0 时,表示两变量呈正相关; r 值 <0 时,两变量为负相关; $|r|<0.4$ 为低度线性相关, $0.4\leq|r|<0.7$ 为显著性相关, $0.7\leq|r|<1$ 为高度线性相关。

2 结果

2.1 一般资料

最终纳入来自 7 个家系的 10 例男性患者(图 1)。各家系成员全部为中国汉族人,初诊年龄 8~52 岁,初诊年龄中位数为 44 岁。初次-末次就诊时间间隔为 5.03~7.24 年,平均 6.08 年。所有患者均有夜盲主诉,且以此为首发症状。所有家系中均未发现近亲婚史。

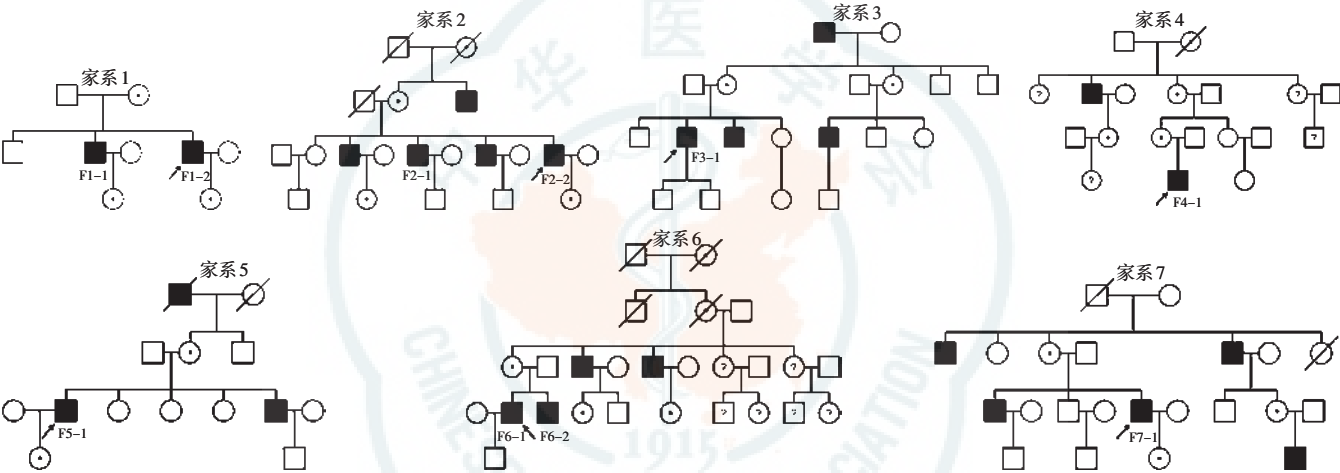


图 1 CHM 家系图 F1 至 F7:1 号至 7 号家系 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;○:女性携带者;?:不能确定携带状态;/:已故;↑先证者

2.2 分子遗传学表现

7 个家系中共发现 7 个不同的突变,包括 3 个无义突变、2 个移码突变、1 个剪接突变以及 1 个大片段缺失突变,其中 2 个突变为新发突变(表 1)。

表 1 7 个 CHM 家系突变谱分析

家系	突变	测序图	氨基酸改变	已报/新发
F1	c.225_226delGCinsAA		p. W75X	新发
F2	c.877C>T		p. R293X	Freund 等 ^[12]
F3	c.1130T>A		p. L377X	Zhou 等 ^[14]
F4	c.525_526delAG		p. K177fsX182	Freund 等 ^[12]
F5	c.612_613delAG		p. E204fsX222	Zhou 等 ^[14]
F6	c.315-1G>C			新发
F7	1-15 号外显子缺失			Freund 等 ^[12]

2.3 临床检查

2.3.1 初诊视力 10 例 20 眼均接受 BCVA 检查。为便于统计,本研究中将 E 字视力表结果转化为最小分辨角的对数视力(logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR)。并用 logMAR 值的 2.6、2.7、2.8 分别代表指数、手动和光感^[10]。患者初诊视力(logMAR)为 0~2.0,平均初诊视力为 0.56(约为小数视力 0.28)。绘制初诊年龄与初诊视力散点图,结果显示 35 岁以上患者(14 眼)视力明显差于 35 岁以下患者(6 眼)。初诊年龄为 7.7 岁的 1 例患儿,其视力与正常人无差异。35 岁以上的患者 14 眼中,10 眼小数视力 ≤ 0.5 ,7 眼小数视力 ≤ 0.01 。初诊视力随着初诊年龄的增加呈下降趋势,但线性回归分析显示,两者并无线性相关性($P=0.115$)(图 2)。

2.3.2 视力的自然病程 根据患者初次就诊视力、末次就诊视力、初次-末次就诊时间间隔计算出 5 年 logMAR 视力变化,并绘制初诊年龄与 5 年 logMAR 视力变化散点图,结果显示初诊年龄 <35 岁者(6 眼),其 5 年 logMAR 视力变化为 0.05~0.15。而初

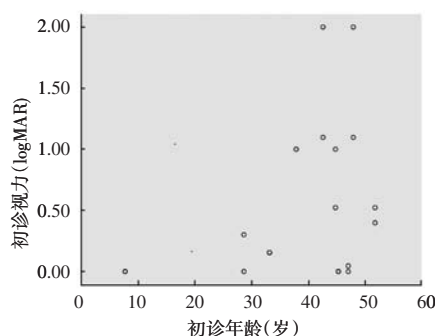


图 2 初诊年龄与初诊视力(logMAR)散点图 随患者初诊年龄增加,初诊视力呈下降趋势,但两者无明显相关性($r = 0.364$, $P = 0.115$, Pearson 线性相关分析, $n = 20$)

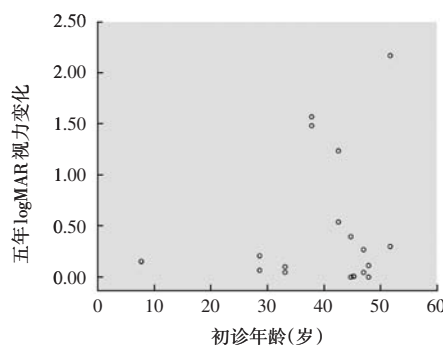


图 3 初诊年龄与 5 年 logMAR 视力变化散点图 初诊年龄与 5 年 logMAR 视力变化无明显相关性($r = 0.196$, $P = 0.409$, Pearson 线性相关分析, $n = 20$)

诊年龄>35 岁者 14 眼中,仅 6 眼 5 年 logMAR 视力变化<0.15,8 眼 5 年 logMAR 视力变化 ≥ 0.27 ,甚至高达 2.16,平均为 0.58 ± 0.72 ,远较其他报道严重^[10,12],但初诊年龄与 5 年 logMAR 视力变化的线性回归分析显示,两者并无线性相关性($P = 0.409$) (图 3)。

2.3.3 彩照眼底照相 10 例 20 眼均接受彩色眼底照相检查。脉络膜及 RPE 点片状萎缩首先出现在早期患者眼底的周边部或中周部,随着病情进展逐渐向后极部发展,在黄斑部残留岛区,萎缩区可见暴露的脉络膜大血管以及巩膜,晚期患者黄斑部亦被累及。部分患者眼底可见片状棕黑色色素沉着(图 4)。

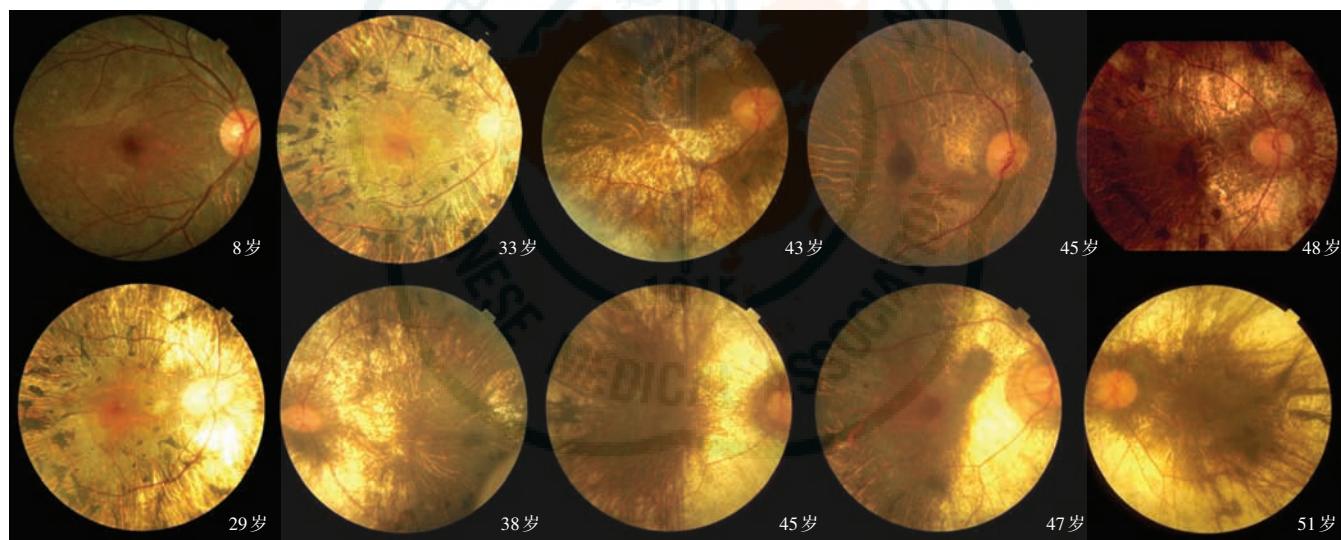


图 4 10 例患者彩色眼底照片 8 岁患儿即可见中周部眼底片状脉络膜及 RPE 萎缩区,在更年长患者眼底可见萎缩区向后极部进展,在黄斑部残留岛区,萎缩区见暴露的脉络膜大血管以及巩膜,晚期患者黄斑部亦被累及,部分患者眼底见片状棕黑色色素沉着

2.3.4 CRT 变化 10 例 20 眼均接受 OCT 检查,绘制初诊年龄与初诊 CRT 散点图。CRT 呈先增厚再变薄趋势,初诊年龄>30 岁者 CRT 值低于正常范围,且呈下降趋势。但对 30 岁以上患者进行初诊年龄及初诊 CRT 线性回归分析显示,两者并无线性相关性($P = 0.091$) (图 5)。

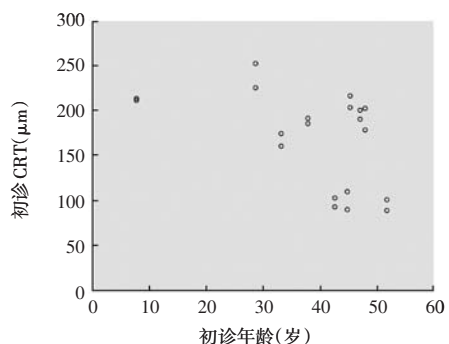


图 5 初诊年龄与初诊 CRT 散点图 CRT 呈现出先增厚再变薄的趋势,30 岁以上患者其初诊年龄及初诊 CRT 间并无线性相关性($r = 0.410$, $P = 0.091$,线性相关分析, $n = 18$) CRT: 中央视网膜厚度

2.3.5 OCT 特殊形态 年轻患者黄斑旁视网膜结构紊乱以及黄斑中心凹外层视网膜,包括 RPE 层、犬牙交错层、椭圆体带、外核层以及 Helen 纤维层萎缩丢失,黄斑中心凹区域仍保留相对完整的视网膜层次和结构,但此时已出现薄变的 RPE/Bruch 膜复合体和断续的犬牙交错层(图 6)。年龄稍大患者上述病变进一步向黄斑中心凹处进展,RPE/Bruch 膜复合体的薄变加重以及脉络膜变薄,在相对完整的视网膜与萎缩视网膜的分界区可以观察到突然丢失的外层视网膜以及脉络膜反射信号的增强(图 7)。

外层视网膜管样结构(outer retinal tubulations, ORTs)可见于部分患者(图 7),其形态为圆形或卵圆形的低反射信号空腔、周围环以高反射信号,大多位于部分萎缩的外层视网膜水平。此外,黄斑的囊样

改变也可见于部分患者,其位置多位于内核层和外丛状层。

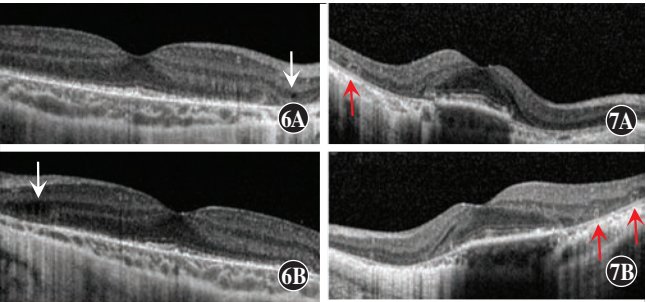


图 6 1 例 15 岁 CHM 患者 SD-OCT 表现 A:黄斑中心凹区域视网膜结构相对完整,其余外层视网膜萎缩(白箭头) B:已出现薄变的 RPE/Bruch 膜复合体和断续的犬牙交错层,可见黄斑区的囊样改变(白箭头) 图 7 3 例 CHM 患者的 SD-OCT 扫描 A:视网膜萎缩区进一步向黄斑中心进展 B: RPE/Bruch 膜复合体变薄 C:脉络膜明显变薄 D:相对完整的视网膜与萎缩视网膜分界区可见突然丢失的外层视网膜以及脉络膜反射信号的增强.白色箭头为黄斑区的囊样改变,红色箭头为外层视网膜管样结构

2.3.6 视野检查 10 例患者中 6 例接受视野检查。根据患者初诊年龄和初诊时残留视野范围绘制散点图可以发现,患者残留视野与初诊年龄呈高度负相关($r = -0.861, P < 0.001$)。本研究中患者视野受损程度重,包括 1 例 7.7 岁患儿在内所有患者的残留视野范围均 $\leq$ 中央 10° (表 2,图 8)。4 例患者于初诊、复诊均行视野检查,可以发现复诊视野均 $\leq$ 初诊视野(表 2)。

2.3.7 fERG 10 例患者中 5 例因眼底病变程度重,无需行 fERG 检查。其余进行检查的 5 例患者中,1 例 7.7 岁患儿呈暗视反应重度降低、明视反应轻度降低,另 1 例 28.6 岁患者呈暗视反应记录不到、明视反应重度降低,此外 3 例患者的暗视、明视反应均记录不到反应(表 2)。

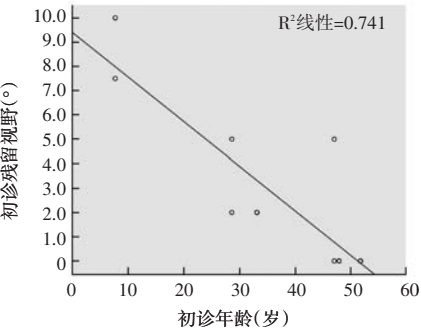


图 8 初诊年龄与残留视野散点图 残留视野与初诊年龄呈高度负线性相关($r = -0.861, P < 0.001$, Pearson 线性相关分析, $n = 12$),所有患者残留视野范围均 $\leq$ 中央 10°

表 2 CHM 患者视野、ERG 表现						
患者编号	初诊/复诊	年龄(岁)	BCVA	视野(中央 $^\circ$)		fERG
				右眼	左眼	
F4-1	初诊	7.7	1.2/1.2	7.5 $^\circ$	10 $^\circ$	暗视反应重度降低,明视反应轻度降低
	复诊	15.0	0.6/0.6	7.5 $^\circ$	7.5 $^\circ$	
F6-2	初诊	28.6	0.5/1.0	2 $^\circ$	5 $^\circ$	暗视反应记录不到反应,明视反应重度降低
	复诊	35.9	0.4/0.5	1 $^\circ$	2 $^\circ$	
F6-1	初诊	33.1	0.7/0.7	2 $^\circ$	2 $^\circ$	暗视明视反应均记录不到反应
	复诊	40.4	0.5/0.6	1 $^\circ$	1 $^\circ$	
F7-1	初诊	37.8	0.1/0.1	—	—	—
	复诊	43.6	LP/HM	—	—	
F3-1	初诊	42.6	0.01/0.08	—	—	—
	复诊	49.0	HM/HM	—	—	
F2-2	初诊	44.7	0.3/0.1	—	—	—
	复诊	49.8	0.12/0.1	—	—	
F1-2	初诊	45.2	1.0/1.0	—	—	—
	复诊	50.9	0.8/0.8	—	—	
F1-1	初诊	47.0	1.0/0.9	5 $^\circ$	0 $^\circ$	暗视明视反应均记录不到反应
	复诊	52.6	0.5/0.8	0 $^\circ$	0 $^\circ$	
F5-1	初诊	47.9	0.1/0.4	0 $^\circ$	0 $^\circ$	暗视明视反应均记录不到反应
	复诊	53.4	0.1/0.3	—	—	
F2-1	初诊	51.7	0.3/0.4	0 $^\circ$	0 $^\circ$	—
	复诊	56.7	HM/0.2	—	—	

注:BCVA:最佳矫正视力;fERG:全视野视网膜电图;F1 至 F7:1 号至 7 号家系;—:未检测;LP:光感;HM:手动

3 讨论

随着近年来基因治疗的巨大潜力,对于 CHM 自然病程的研究变得非常重要。由于当前的研究均基于回顾性研究且缺乏规律系统的随访,使得全球范围内关于 CHM 自然病程的认识均不足,更鲜有关于中国人群的研究报道。本研究中对 10 例中国 CHM 患者进行超过 5 年的随访,试图在功能及结构两方面描述中国 CHM 患者的自然病程,同时分析了其遗传表型特征。

3.1 CHM 的分子遗传学研究

本研究中来自 7 个家系 10 例患者的致病位点均被确认,7 个家系中发现 7 种不同的突变,其中 2 个为新发突变,无热点突变存在;无义突变的出现频率最高(3/7),移码突变(2/7)、剪接突变(1/7)以及大片段缺失突变(1/7)也存在。Freund 等^[12]总结了 106 例 CHM 患者的突变类型,其中无义突变出现频率最高,

占 41.5% (44/106), 与本研究观察到的结果相符。

对 CHM 基因 15 个外显子及外显子内含子接合处进行直接测序是该病最常用的基因诊断手段, 但是拷贝数异常等大片段突变却无法通过直接测序来发现。Chi 等^[17]发现 23% (109/471) 的 CHM 患者 DNA 标本未能通过直接测序法发现致病位点, 这提示着拷贝数异常等大片段突变也许是该病的一种重要致病类型, 对于直接测序法未发现突变的病例应使用 MLPA 以及实时定量 PCR 进一步检测。本研究中 7 号家系经 Sanger 法测序未发现突变, 后经 MLPA 及实时荧光定量 PCR 发现 CHM 基因 1~15 号外显子全部缺失。

本研究中尚未发现 CHM 基因表型与临床表型间的潜在联系, 这与其他研究的结论一致^[12], 其因为所有类型的突变均导致 REP-1 蛋白的完全缺失或无功能, 无论突变是错义突变、部分或整个基因缺失, 还是无义或剪接突变造成的蛋白提前截断。

3.2 CHM 的视力变化

各国学者对于 CHM 患者出现严重视力损伤的年龄报道不一。Roberts 等^[10]基于 115 例 CHM 患者的横断面研究发现, <60 岁患者中, 84% 的视力高于 0.5, ≥60 岁患者中, 仅 33.3% 视力低于 0.01, 认为绝大多数严重视力损伤发生在 60 岁之后; 同时基于其中 45 例患者的纵向研究发现 CHM 患者视力下降的速度较为缓慢, 每 5 年平均下降 0.09 logMAR, 约为视力表 1 行。Heon 等^[11]基于 60 例患者的研究发现, 30 岁以下患者的视力与正常人比较, 差异无统计学意义, 50 岁以上患者的视力明显差于 0.21 logMAR (即小数视力 0.62)。Freund 等^[12]基于 128 例患者的研究发现, 40 岁以下患者视力基本正常, 40 岁后以每年 0.048 3 logMAR 的速度缓慢下降。

本研究中发现, 初诊年龄 >35 岁的患者中心视力已出现明显受损, 71.4% 视力 ≤0.5, 50% 视力 ≤0.01, 其视力受损时间明显早于基于西方人群的研究。该发现也与本研究中心的其他报道相似^[14,16]。同时, 本研究的纵向研究发现, 初诊年龄 >35 岁患者中, 超过半数患眼 5 年 logMAR 视力变化为 0.27~2.16, 平均 0.58, 其视力下降速度也远超 Roberts 等^[10]及 Freund 等^[12]观察到的结果。这可能预示着中国 CHM 患者比西方患者经历更早、更快速的视力损伤, 同时也意味着基因治疗可能需针对中国患者设定更早的治疗窗。当然, 本研究仍存在样本量过小的不足, 我们今后还需继续扩大样本量以明确该推测。

3.3 CHM 的 OCT 变化

随着视网膜影像学, 尤其是 SD-OCT 技术的发展,

我们对视网膜精细结构的认识也到达了新的高度。目前对于 CHM 的病理机制仍不明确, 但 SD-OCT 在一定程度上可以通过发现视网膜不同层次结构的改变而明确其病理机制。

Jacobson 等^[18]基于 21 例男性患者 OCT 的研究显示, 黄斑中心凹神经上皮厚度早期正常, 10~40 岁逐渐增厚, 50 岁后逐渐变薄。本研究得到的结果基本符合这一规律, 但变化过程早于 Jacobson 的描述, 再次提示中国 CHM 患者可能较西方人群病情进展更快, 当然我们仍需观察更多患者以进一步明确。

ORT 指位于视网膜外层的、环以高反射信号边缘的、圆形或卵圆形低反射信号空腔, 首先在年龄相关性黄斑变性中被发现。此后也逐渐在遗传性视网膜疾病中被观察到, 特别在 Bietti 结晶性视网膜变性中出现频率较高。本研究中观察到 ORT 也是 CHM 的一种重要表现, 其位置大多位于萎缩视网膜与相对正常视网膜分界区的萎缩侧, 其层次位于外层视网膜, 这与 Heon 等^[11]观察到的结果一致。目前我们尚未发现 ORT 与患者视力、或突变类型相关。

目前尚不明确 ORT 在组织病理学代表何种结构, 有研究认为在 AMD 患者中 ORT 代表变性的视锥细胞^[19], 因而本研究猜测 CHM 患者的 ORT 也有可能是变性的光感受器细胞所形成。对 CHM 患者的尸检曾观察到由异常光感受器形成的玫瑰花样结构, 推测这可能就是 ORT 的组织病理学基础。

Genead 等^[20]曾在 16 例 CHM 患者研究中观察到 62.5% 均存在黄斑囊样改变。本研究中也观察到部分患者存在此类改变, 但其出现的意义目前尚不明确, 需要注意的是, 此类改变并不等同于传统意义的黄斑囊样水肿, 目前认为它并不需要特殊治疗。

3.4 CHM 的视野变化

视野检查是评价 CHM 等视网膜遗传变性类疾病视野缺损的一种传统检查手段, 但目前尚无关于中国 CHM 患者的研究。Freund 等^[12]基于 64 例 CHM 患者的研究发现, 20 岁后患者的视野范围与年龄呈明显负相关 ($P=0.006$), 视野的水平宽度自 20 岁 (约 30°) 起以每年 0.87° 的速度缓慢下降。本研究中同样发现患者视野范围与年龄呈明显负相关 ($P<0.001$), 但视野受损程度明显重于 Freund 的结果。本研究中包括 1 例 7.7 岁的患儿在内所有患者的残留视野范围均 ≤ 中央 10°, 再次提示中国 CHM 患者可能经历了更早、更严重的视功能损伤。

本研究中 1 例 7.7 岁患儿双眼视力 1.2, 但其双眼视野仅残留中央 7.5°/10°; 另 1 例 47 岁患者, 视力

1.0/0.9,其双眼视野也仅残留中央 $5^{\circ}/0^{\circ}$,提示患者视野缺损早于中心视力的下降,且在非常早期(<10 岁)视野即严重受损,因而本研究认为对于早期,尤其是中心视力较好的患者,推荐使用视野来评价病情,而对于相对晚期患者,已无必要行视野检查。

3.5 CHM 的 fERG 变化

本研究中所有行 fERG 检查的患者均呈现不同程度的明视及暗视反应降低,非常早期(小于 10 岁)患者即出现暗视反应重度降低,较年轻患者即呈现暗视及明视反应记录不到,提示 ERG 检查适用于疾病诊断以及早早期患者的病情评估,但并不适用于对年龄稍大的患者评估病情。

综上所述,本研究中描述了一组中国汉族 CHM 患者的基因表型及临床表型特征,明确了 2 种 CHM 基因新发突变。同时本研究中首次在结构及功能上对中国 CHM 患者进行自然病程的纵向研究,发现中国患者可能比西方患者病情更重、进展更快。ORTs 是该病 OCT 的重要表现,视野、fERG 仅适用于评价早早期患者的病情。这些发现可以拓宽对中国患者自然病程的局限认知,有助于确定中国患者的基因治疗时机。

参考文献

- [1] van den Hurk JA, Schwartz M, van Bokhoven H, et al. Molecular basis of choroideremia (CHM): mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene [J]. Hum Mutat, 1997, 9 (2): 110–117. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:2<110::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D.
- [2] MacDonald IM, Smaoui N, Seabra MC. Choroideremia [M] // Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al., eds GeneReviews. Seattle WA: University of Washington, Seattle, 1993.
- [3] Beaufre L, Rieu S, Hache JC, et al. Altered rep-1 expression due to substitution at position +3 of the IVS13 splice-donor site of the choroideremia (CHM) gene [J]. Curr Eye Res, 1998, 17 (7): 726–729. DOI: 10.1076/ceyr.17.7.726.5169.
- [4] van Bokhoven H, van den Hurk JA, Bogerd L, et al. Cloning and characterization of the human choroideremia gene [J]. Hum Mol Genet, 1994, 3 (7): 1041–1046. DOI: 10.1093/hmg/3.7.1041.
- [5] Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2 (2): 107–117. DOI: 10.1038/35052055.
- [6] Pfeffer SR. Rab GTPases: master regulators of membrane trafficking [J]. Curr Opin Cell Biol, 1994, 6 (4): 522–526.
- [7] Alexandrov K, Horiuchi H, Steele-Mortimer O, et al. Rab escort protein-1 is a multifunctional protein that accompanies newly prenylated rab proteins to their target membranes [J]. EMBO J, 1994, 13 (22): 5262–5273.
- [8] Chan SC, Bubela T, Dimopoulos IS, et al. Choroideremia research: report and perspectives on the second international scientific symposium for choroideremia [J]. Ophthalmic Genet, 2016, 37 (3): 267–275. DOI: 10.3109/13816810.2015.1088958.
- [9] Kärnä J. Choroideremia. A clinical and genetic study of 84 Finnish patients and 126 female carriers [J]. Acta Ophthalmol Suppl, 1986, 176: 1–68.
- [10] Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideremia [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86 (6): 658–662. DOI: 10.1136/bjo.86.6.658.
- [11] Heon E, Alabduljalil T, McGuigan IDB, et al. Visual function and central retinal structure in choroideremia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57 (9): 377–387. DOI: 10.1167/iovs.15-18421.
- [12] Freund PR, Sergeev YV, MacDonald IM. Analysis of a large choroideremia dataset does not suggest a preference for inclusion of certain genotypes in future trials of gene therapy [J]. Mol Genet Genomic Med, 2016, 4 (3): 344–358. DOI: 10.1002/mgg3.208.
- [13] Cai XB, Huang XF, Tong Y, et al. Novel CHM mutations identified in Chinese families with choroideremia [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 35360 [2018-01-21]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27739455. DOI: 10.1038/srep35360.
- [14] Zhou Q, Liu L, Xu F, et al. Genetic and phenotypic characteristics of three Mainland Chinese families with choroideremia [J]. Mol Vis, 2012, 18: 309–316.
- [15] Lin Y, Liu X, Luo L, et al. Molecular analysis of the choroideremia gene related clinical findings in two families with choroideremia [J]. Mol Vis, 2011, 17: 2564–2569.
- [16] Zhou Q, Yao F, Han X, et al. Rep1 copy number variation is an important genetic cause of choroideremia in Chinese patients [J]. Exp Eye Res, 2017, 164: 64–73. DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.016.
- [17] Chi JY, MacDonald IM, Hume S. Copy number variant analysis in CHM to detect duplications underlying choroideremia [J]. Ophthalmic Genet, 2013, 34 (4): 229–233. DOI: 10.3109/13816810.2012.752016.
- [18] Jacobson SG, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Remodeling of the human retina in choroideremia: rab escort protein 1 (REP-1) mutations [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (9): 4113–4120. DOI: 10.1167/iovs.06-0424.
- [19] Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, et al. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133 (5): 609–612. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.126.
- [20] Genead MA, Fishman GA. Cystic macular oedema on spectral-domain optical coherence tomography in choroideremia patients without cystic changes on fundus examination [J]. Eye (Lond), 2011, 25 (1): 84–90. DOI: 10.1038/eye.2010.157.

(收稿日期: 2018-04-03 修回日期: 2018-06-03)

(本文编辑: 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

本刊对一稿两投的处理

作者投稿请勿一稿两投或一稿多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后,稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

文章未在公开发表物上发表者,以不同文字分别投往国外期刊和国内期刊以供不同受众者阅读者不属于一稿两投的行为,但本刊严格遵照国际医学期刊编辑委员会《国际生物医学期刊投稿统一要求》(http://www.icmje.org/urm_main.html),属于以不同语言文字二次发表者,请作者在首次接受稿件的期刊发表后1周再另行投稿,并提供首次发表期刊同意以不同语言发表的同意函。

(本刊编辑部)