

遗传性红绿色盲发病机制及基因治疗研究现状

徐帆 综述 庞继景 审校

530021 南宁,广西壮族自治区人民医院眼科(徐帆);361000 厦门,华夏眼科医院集团 厦门大学附属厦门眼科中心(庞继景)

通信作者:庞继景,Email:jpangoph@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.014

【摘要】 红绿色盲是人色盲的主要类型,传统治疗方法如佩戴有色镜等均无法从根本上治愈色盲。伴随着基因技术的迅猛发展,基因疗法已经越来越多地用于眼科遗传性疾病的治疗。其中 Leber 先天性黑矇等疾病基因治疗已经进入临床试验阶段,结果显示基因治疗具有令人满意的有效性和安全性。近年来,研究人员对成年红绿色盲雄性松鼠猴进行基因治疗,使其有效地恢复了三原色视觉功能,预示着人类红绿色盲可治的光明前景。本文就目前红绿色盲的发病机制和基因治疗研究进展作一综述。

【关键词】 红绿色盲;发病机制;基因疗法

Studies on pathogenesis and gene therapy of red-green color blindness Xu Fan, Pang Jijing

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China (Xu F); Xiamen Eye Centre of Xiamen University, Hua Xia Eye Hospital Group, Xiamen 361000, China (Pang JJ)

Corresponding author: Pang Jijing, Email: jpangoph@hotmail.com

【Abstract】 Red-green color blindness is the most common form of colour blindness. Traditional treatment options such as tinted lenses do not cure color blindness completely. With the rapid development of gene diagnostic and managing technology, gene therapy has been applied to inherited retinal diseases widely. The genetic treatment of Leber congenital amaurosis has entered clinical trail and shown the remarkable success in safety and efficacy. In recent years, gene therapy has finally reached a milestone to convert adult male squirrel monkeys with red-green color blindness to trichromats. It heralds the bright prospects of gene therapy applied in human red green color blindness. This article briefly reviewed the recent preclinical research achievements of pathogenesis and gene therapy for red-green color blindnes.

【Key words】 Red-green color blindness; Pathogenesis; Gene therapy

红绿色盲是常见的伴 X 染色体异常的隐性遗传病,其男性患病率为 2% ~ 8%,女性患病率为 0.4% ~ 1.7%,具有明显地域差异^[1]。患者常伴随视网膜营养不良、视网膜电图(electroretinogram, ERG)相应 M 型和 L 型锥细胞反应降低等^[2-4]。人类视网膜含约 1 亿个视杆细胞和 600 万个视锥细胞。视杆细胞主要分布于视网膜周边部,其功能主要是暗环境下的周边视力,视锥细胞主要分布在黄斑部,特别是中心凹区,主要发挥色觉辨识、明视环境下的中央视力和精细视力。正常人视锥细胞中含红、绿、蓝视锥蛋白,可辨别红、绿、蓝三色,即三色视。色觉异常主要分为异常三色视、双色视以及单色视三类(表 1),其中红绿色盲者不能区分红色或绿色即双色视,临床上较常见。红绿色盲患者把整个光谱看成 2 种基本的色调,长波(红、橙、黄、绿)部分为黄色,短波(青、蓝、紫)部分为蓝色。其中红色盲患者在辨别光谱时将红色端感知为灰色,感觉光谱中的红绿色段最明亮,同时绿色感觉也会有异常;绿色

盲患者在辨别光谱时将绿色光谱看成无色中性带,感觉光谱中橙色段最明亮。对仍保留一定辨色能力的患者称为红绿色弱,属于异常三色视。患者在暗环境、色泽较淡、视角较小或辨别时间短促的情况下无法正常识别红绿色。此外,红绿色觉异常患者也会影响其对蓝黄色觉的辨识^[5]。蓝色单色视是一种罕见的 X 性连锁遗传的先天性视锥细胞功能障碍综合征,其发病率约为 1/10 000,常伴视力减退、眼球震颤、畏光以及近视等症状,ERG 检查提示视杆细胞功能正常,视锥细胞功能明显下降,只能检测到蓝锥细胞的功能,属于视锥细胞单色视。蓝色单色视由基因突变引起,例如红/绿视蛋白基因重组时引起的混合突变(如 C203R、R247X 以及 P307L 等)^[6]。蓝色单色视属于视锥细胞单色视,而红绿色盲则是同时缺少红绿 2 种辨色能力,即只能分辨蓝色物体。视杆细胞单色视又叫全色盲,患者锥细胞功能全部丧失,表现为昼盲和中心视力丧失,视力的 0.1 以下。视网膜电图(electroretinogram, ERG)

检查提示视杆细胞功能基本正常,视锥细胞功能全部丧失^[7]。

表 1 色觉异常分类

类别	表现
异常三色视	红色弱、绿色弱、蓝色弱
双色视	红色盲、绿色盲、蓝色盲
单色视	视锥细胞单色视(红色视锥细胞单色视、黄色视锥细胞单色视、蓝色视锥细胞单色视)
全色盲	视杆细胞单色视

目前临床上主要通过佩戴有色框架眼镜或角膜接触镜以辅助患者辨别色彩。Hovis 等^[8]用佩戴长波长滤镜的方法治疗红绿色盲,发现戴镜 1 周后可通过增加不同色彩间的明暗差别来提高对红绿色的鉴别能力,但是却减弱对于其他色彩的鉴别能力,TNO 立体视功能测定发现患者立体视功能显著增加,同时 Ishihara(色盲表)法色觉检查发现色觉辨别能力显著提高,但是使用 FM100Hue 测试法和 Howard-Dolman 深度觉检查发现戴镜前后无显著差异。近年来,计算机辅助色盲系统、面向色盲人群的色相配色法等也可辅助色盲患者鉴别色彩^[9-10],但无法根治红绿色盲。随着基因诊断技术的快速发展,通过基因测序对红绿色盲进行诊断、分类及病情严重程度和疾病病理发展过程的评估已经逐步展开^[11]。基因治疗是指将外源正常基因导入目标细胞,以替代无功能或者缺失的异常基因,从而达到治疗目的^[12]。目前已开展多种眼科遗传疾病的基因治疗临床试验,包括 Leber 先天性黑矇 2 型(*RPE65* 基因突变)、视网膜色素上皮变性(*MERTK* 基因突变)、无脉络膜症(*REPI* 基因突变)、Stargardt 病(*ABCA4* 基因突变)、青少年型视网膜劈裂(*RS1* 基因突变)、Usher 综合征 1B 型(*MYO7A* 基因突变)、Leber 遗传性视神经病变(*ND4* 基因突变)^[11-17]。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)因其宿主范围广泛、安全性高和免疫原性较低而成为目前应用最广泛的理想载体,也可用于遗传性色盲的治疗^[18-20]。近年来,随着基因治疗在各类色盲动物模型的成功实施及全色盲和蓝色单色视临床试验的开展,红绿色盲基因治疗的临床试验将成为可能^[21-22]。

1 红绿色盲的发病机制

色觉是不同波长的光线刺激视网膜后在人脑皮层引起的感觉。正常人的色觉由三原色混合而成,3 种不同的视蛋白及其色基因构成的视锥色素是维持视锥细胞色觉形成的基础,对不同波长的光敏感的 3 种视锥蛋白/细胞是色觉感知的功能细胞,包括对短波长光敏感的 S-锥细胞、对中波长光敏感的 M-视锥蛋白/细胞以及对长波长光敏感的 L-视锥蛋白/细胞。Nathans 等^[23]于 1986 年首次分离并完成对人类各波长敏感的视锥蛋白编码基因的测序,其中编码人类红-绿视蛋白的基因位于 X-染色体的 Xq28 区域上,其基因型分别命名为 *OPN1LW*(红视蛋白基因)和 *OPN1MW*(绿视蛋白基因)。红绿色盲因编码视锥细胞红绿视锥蛋白的基因或者其启动子区域异常所致,导致对长波长和中波长敏感的感光色素无法产生相应色觉信号。

以往认为红/绿视蛋白的基因位于 X 性染色体上,2 个编码区域由葡萄糖-6-磷酸还原酶分隔。近年来研究发现,红/绿视蛋白的基因位于 X-染色体相邻区域上,呈串联排列且具有高度相似性(约 98% DNA 序列相同)^[23-24]。由于其结构高度相似且位置相邻,导致红/绿视蛋白基因易于发生不平等的同源重组。在人类进化过程中,红/绿视蛋白基因存在大量不平等的同源重组,使得红/绿视蛋白基因呈高度多态性,这种特性可导致中、长波长光吸收峰值偏移,进而导致各种红绿色觉异常^[12,25-29]。红、绿视蛋白基因均包含 6 个外显子,其中第 2、3、4、5 外显子多态性可能引起视锥色素吸收光谱峰值偏移达 20 nm^[30]。因此,在杂合子女性中,由于其 2 条 X-染色体相同位点多态性,可导致其编码的 L-或 M-视蛋白存在不同吸收峰值,理论上可能存在四色视觉^[31]。理论上四色视觉导致的色觉混淆也可能引起部分女性出现红绿色盲,但是大多数研究并不支持该理论^[32]。

在减数分裂时,同源红绿视蛋白基因联会时就可能发生连锁互换,导致 1 条链中的 1 组视蛋白基因交换到对侧链中,导致 1 条 X 染色体上存在 3 组,甚至 4 组视蛋白基因,而对侧链上仅 1 组或缺少视蛋白基因(图 1A)。在缺少视蛋白基因的人群中,就可能发生红、绿色盲^[33]。同时,由于红、绿视蛋白基因高度相似,当 X 染色体偏位时,可能发生 L-与 M-视蛋白染色体连锁互换,并因此产生新的红绿混合基因(图 1B)。此混合基因可能导致男性红、绿色盲。如在原 L 视蛋白基因发生混合重组后,若混合基因中包含 M-视蛋白基因外显子 5,其编码的视蛋白就偏向于 M 视蛋白,并导致红色盲。由于上述连锁互换的存在,在绿色盲患者中最常见的基因型为 3 个组视蛋白基因,第一组为正常 L-视蛋白基因,第二组为异常红绿混合基因,第三组为父母的正常 M-视蛋白基因^[23,26]。这表明在人 X 染色体视蛋白基因中,仅前 2 个组视蛋白基因发挥作用^[34]。因此,红色盲患者可能缺少编码 L-视蛋白的基因,或者其前 2 个组视蛋白基因仅编码 M-视蛋白;同样,绿色盲患者可能缺少编码 M-视蛋白的基因,或者其前 2 个组视蛋白基因仅编码 L-视蛋白。

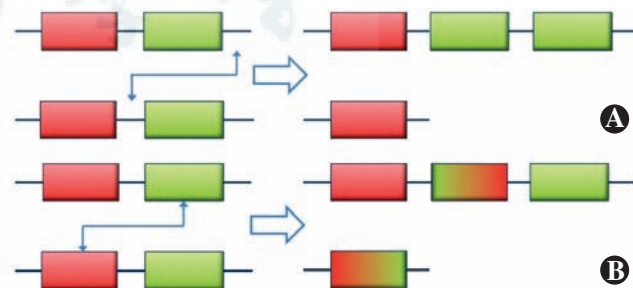


图 1 红绿色盲发病机制示意图 减数分裂时,同源红绿视蛋白基因联会时就可能发生连锁互换,导致视蛋白基因数量改变(A)或产生新的红绿混合基因(B)

一些特定的有害的氨基酸组合也可引起色觉异常,如在外显子 3 编码的氨基酸包含 LIAVA 组合(亮氨酸 153,异亮氨酸 171,丙氨酸 174,缬氨酸 17,丙氨酸 180),也能引起色觉异常。

在包含此有害组合的男性中,若 *L1AVA* 位于 M 或 L 视蛋白编码区,可导致相应区域视蛋白表达异常,继而出现相应色觉异常^[35-36]。少数红绿色盲患者是由先天性基因突变引起色觉异常。突变基因可能导致相应视蛋白基因无法表达功能性视蛋白,或者抑制原有基因转录,并可伴随视锥细胞营养不良。最常见的突变为 Cys203Arg,此外还有 Pro187Ser、Cys203Ala 和 Gly41Leu 等点突变^[25,29,32,37-43]。

2 红绿色盲的基因治疗

松鼠猴拥有一种视锥细胞,但不同位置的视锥细胞含不同的视锥蛋白。双色觉松鼠猴拥有 S-视锥蛋白和某一亚型 M-视锥蛋白(分别为 M1, M2, M3 型,其光波吸收峰值分别为 535、545 及 560 nm),其中 M1 型类似于人 M-视锥细胞, M3 型类似于人 L-视锥细胞。在雄性松鼠猴脑外侧膝状体中, M/L 视锥细胞传入纤维明显少于雌性。双色觉松鼠猴仅拥有 S-视锥细胞和仅某一种亚型 M 视锥细胞,导致所有雄性和雌性纯合子缺少对特定波长敏感的视蛋白,出现类似于人类红绿色盲的双视色觉^[44-45]。雄性松鼠猴虽然缺少 L-视蛋白,但却拥有完整的三原色视觉神经循环通路,为其色盲治疗提供了解剖学基础。因此,自然双色视觉的雄性松鼠猴成为了研究人类红绿色盲的理想动物模型。

Mancuso 等^[46]构建包含人视锥细胞特异增强子和启动子的重组 AAV-5 进行视网膜下注射,首次成功转染灵长类动物视锥细胞。2009 年, Mancuso 等^[21]构建了 rAAV2/5 载体,为缺少 M3 视蛋白(相当于人类的 L-视蛋白)的红绿色盲成年雄性松鼠猴转染人 L-视蛋白基因。治疗前,通过计算机色觉测试系统发现雄性松鼠猴无法鉴别 495 nm 波长的红绿色,反复证实松鼠猴无法通过学习来克服色觉鉴别障碍;利用 rAAV2/5 病毒载体,将人 L-视蛋白基因转染至松鼠猴 M1 视锥细胞后 20 周,松鼠猴视锥细胞开始表达新的 L-视蛋白,既部分 M1 视锥细胞表达 (M1+M3) 视蛋白,使其原有光谱敏感区发生改变;通过多焦 ERG (multifocal electroretinogram, mf-ERG) 和色觉测试系统发现,转染后松鼠猴对 490 nm 及 499 nm 波长光敏感中度提高,表明其建立了三原色视觉行为,随访 2 年期间松鼠猴均维持三原色视觉且无明显并发症,表明基因治疗效果具有稳定性和安全性。

经典视觉发育期形觉剥夺实验认为,视功能的建立依赖于视觉发育阶段视觉信号的刺激,而 Mancuso 等^[46]的实验结果提示我们色觉功能后天重建的可能性。色觉信号不直接由视锥细胞的吸收峰值决定,而是受视网膜及其后的神经通路对色觉信号的处理形式决定。如当 S-视锥细胞产生混合的色觉信号时,其对应的视网膜神经节细胞将抑制混合色觉信号中的长波长的色觉信号,并激活短波长色觉信号,在人类中表示为 S-(L+M),对应松鼠猴中表示为 S-(M1+M3)。Shapley 等^[47]分析原来仅有 M1 视蛋白的松鼠猴产生三原色视觉的原因:(1)在假设松鼠猴拥有特定的激活 M3 并拮抗 M1 色觉信号的视网膜神经节细胞基础上,基因治疗产生了新的 M1+M3 混合视锥细胞,同时激活了 (M3+M1)-M1 色觉信号通路;(2)原有的 S-视

锥细胞色觉信号通路中,仅存在 S-M1 信号通路,基因治疗后产生了与 M1 信号通路互补的 S-(M1+M3) 信号通路,使得该松鼠猴能够辨别蓝-绿色。第二种可能性为在已知 S 信号通路中的补充,因此可能性更高。利用 1.7-kb L-视蛋白启动子 (PR1.7) 相比于使用的 PR2.1 启动子,其转染后表达的效率更高^[48],为将来红绿色盲基因治疗中启动子的选择提供了参考。

3 结语

截至 2017 年 3 月,已经发现了 293 种遗传性视网膜疾病的致病基因,其中 256 种已完成功能鉴定 (<http://sph.uth.edu/retnet/>)。研究证实,在隐性遗传性视网膜疾病中,通过基因疗法补充缺失功能蛋白可以恢复细胞的相关生理功能。基于基因治疗的确切效果和安全性, Leber 先天性黑矇等疾病的基因治疗已进入 I/II 期临床试验^[49],目前由 CNGB3 基因突变引起的全色盲 1 型及全色盲 2 型 (CNGB3 突变) 正在开展临床试验,蓝色单色视临床试验也将很快展开。未来中国色盲相关的基因治疗也可遵循这样由罕见而严重的全色盲逐步向较常见的红绿色盲发展的策略,循序渐进地展开。同时,基因治疗的基础研究主要集中于如何提高病毒载体的转染效率、寻找更合适的给药途径以及明确基因治疗对色觉功能影响的具体机制。随着基因诊断技术的迅猛发展,基因治疗将从根本上治愈越来越多的眼科遗传性疾病。

参考文献

- [1] Birch J. Worldwide prevalence of red-green color deficiency [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2012, 29(3): 313-320.
- [2] Jagla WM, Jägle H, Hayashi T, et al. The molecular basis of dichromatic color vision in males with multiple red and green visual pigment genes [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(1): 23-32.
- [3] Richards JE, Scott KM, Sieving PA. Disruption of conserved rhodopsin disulfide bond by Cys187Tyr mutation causes early and severe autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(4): 669-677.
- [4] Mancuso K, Mauck MC, Kuchenbecker JA, et al. A multi-stage color model revisited: implications for a gene therapy cure for red-green colorblindness [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 664: 631-638. DOI: 10.1007/978-1-4419-1399-9_72.
- [5] Costa MF, Goulart PR, Barboni MT, et al. Reduced discrimination in the tritanopic confusion line for congenital color deficiency adults [J/OL]. *Front Psychol*, 2016, 7: 429 [2018-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065909>. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00429.
- [6] Rossi EA, Achtman RL, Guidon A, et al. Visual function and cortical organization in carriers of blue cone monochromacy [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57956 [2018-03-06]. DOI: 10.1371/journal.pone.0057956.
- [7] Pang JJ, Alexander J, Lei B, et al. Achromatopsia as a potential candidate for gene therapy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 664: 639-646. DOI: 10.1007/978-1-4419-1399-9_73.
- [8] Hovis JK. Long wavelength pass filters designed for the management of color vision deficiencies [J]. *Optom Vis Sci*, 1997, 74(4): 222-230.
- [9] 吴兵, 陈立钢. 面向色盲人群的色彩设计系统研究 [J]. *巢湖学院学报*, 2008, 10(6): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2868.2008.06.017. Wu B, Chen LG. Research on a system of color design for color blindness [J]. *J Chaohu College*, 2008, 10(6): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2868.2008.06.017.
- [10] 郭华峰, 范渊, 洪年松, 等. 面向色盲人群的 IOS 色彩辅助识别系统 [J]. *浙江工贸职业技术学院学报*, 2013, (4): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0105.2013.04.008. Guo HF, Fan Y, Hong NS, et al. IOS auxiliary color recognition system for the color blind [J]. *J Zhejiang Industry & Trade Polytechnic*,

- 2013, (4) : 28–30. DOI:10.3969/j.issn.1672-0105.2013.04.008.
- [11] Davidoff C, Neitz M, Neitz J. Genetic testing as a new standard for clinical diagnosis of color vision deficiencies [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5(5) : 2. DOI:10.1167/tvst.5.5.2.
- [12] Al-Saikhani FI. The gene therapy revolution in ophthalmology [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(2) : 107–111. DOI:10.1016/j.sjopt.2013.02.001.
- [13] Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: initial results [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(3) : 558–570. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.025.
- [14] 何颖, 戴旭锋, 张华, 等. Stargardt 病基因治疗研究现状与进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32(2) : 224–227. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.02.029.
- He Y, Dai XF, Zhang H, et al. The status and progress in gene therapy study of Stargardt disease [J]. *Chin J Ocular Fundus Dis*, 2016, 32(2) : 224–227. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.02.029.
- [15] MacLaren RE, Groppa M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9923) : 1129–1137. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62117-0.
- [16] 吴艺君, 郑钦象, 李文生. Leber 先天性黑矇 II 型基因治疗进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(5) : 532–534. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.030.
- Wu YJ, Zheng XX, Li WS, et al. IOS auxiliary color recognition system for the color blind [J]. *Chin J Ocular Fund Dis*, 2014, 30(5) : 532–534. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.030.
- [17] Hansson B, Mannheimer C. Treatment of ischemic wounds in the elderly by covering with pigskin heterografts [J]. *Lakartidningen*, 1975, 72(48) : 4736–4737.
- [18] 杨红霞, 邱一果. 重组腺相关病毒介导遗传性色盲基因治疗的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(9) : 881–884. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.018.
- Yang HX, Qiu YG. Advance in recombinant adeno-associated virus mediated gene therapy for color blindness [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(9) : 881–884. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.018.
- [19] Schön C, Biel M, Michalakakis S. Retinal gene delivery by adeno-associated virus (AAV) vectors: strategies and applications [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt B) : 343–352. DOI:10.1016/j.ejpb.2015.01.009.
- [20] Liu Y, Siriwon N, Rohrs JA, et al. Generation of targeted adeno-associated virus (AAV) vectors for human gene therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(22) : 3248–3256.
- [21] Mancuso K, Hauswirth WW, Li Q, et al. Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates [J]. *Nature*, 2009, 461(7265) : 784–787. DOI:10.1038/nature08401.
- [22] Yang P, Michaels KV, Courtney RJ, et al. Retinal morphology of patients with achromatopsia during early childhood: implications for gene therapy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(7) : 823–831. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.685.
- [23] Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments [J]. *Science*, 1986, 232(4747) : 193–202.
- [24] Vollrath D, Nathans J, Davis RW. Tandem array of human visual pigment genes at Xq28 [J]. *Science*, 1988, 240(4859) : 1669–1672.
- [25] Neitz M, Carroll J, Renner A, et al. Variety of genotypes in males diagnosed as dichromatic on a conventional clinical anomaloscope [J]. *Vis Neurosci*, 2004, 21(3) : 205–216.
- [26] Neitz J, Neitz M, Kainz PM. Visual pigment gene structure and the severity of color vision defects [J]. *Science*, 1996, 274(5288) : 801–804.
- [27] Neitz M, Neitz J, Grishok A. Polymorphism in the number of genes encoding long-wavelength-sensitive cone pigments among males with normal color vision [J]. *Vision Res*, 1995, 35(17) : 2395–2407.
- [28] Sanocki E, Shevell SK, Winderickx J. Serine/alanine amino acid polymorphism of the L-cone photopigment assessed by dual Rayleigh-type color matches [J]. *Vision Res*, 1994, 34(3) : 377–382.
- [29] Winderickx J, Battisti L, Motulsky AG, et al. Selective expression of human X chromosome-linked green opsin genes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(20) : 9710–9714.
- [30] Asenjo AB, Rim J, Oprian DD. Molecular determinants of human red/green color discrimination [J]. *Neuron*, 1994, 12(5) : 1131–1138.
- [31] Bosten JM, Robinson JD, Jordan G, et al. Multidimensional scaling reveals a color dimension unique to ‘color-deficient’ observers [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(23) : 950–952. DOI:10.1016/j.cub.2005.11.031.
- [32] Jordan G, Deeb SS, Bosten JM, et al. The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy [J]. *J Vis*, 2010, 10(8) : 12 [2018-02-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884587>. DOI:10.1167/10.8.12.
- [33] Ueyama H, Muraki-Oda S, Yamada S, et al. Unique haplotype in exon 3 of cone opsin mRNA affects splicing of its precursor, leading to congenital color vision defect [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(1) : 152–157. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.06.094.
- [34] Bollinger K, Sjöberg SA, Neitz M, et al. Topographical cone photopigment gene expression in deutan-type red-green color vision defects [J]. *Vision Res*, 2004, 44(2) : 135–145. DOI:10.1016/j.visres.2003.09.006.
- [35] Carroll J, Neitz M, Hofer H, et al. Functional photoreceptor loss revealed with adaptive optics: an alternate cause of color blindness [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(22) : 8461–8466. DOI:10.1073/pnas.0401440101.
- [36] Mizrahi-Meissonnier L, Merin S, Banin E, et al. Variable retinal phenotypes caused by mutations in the X-linked photopigment gene array [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8) : 3884–3892. DOI:10.1167/iovs.09-4592.
- [37] Bollinger K, Bialozynski C, Neitz J, et al. The importance of deleterious mutations of M pigment genes as a cause of color vision defects [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, 40(4) : S353–S353. DOI:10.1002/1520-6378(2001)26:1+<;:AID-COL23>3.0.CO;2-I.
- [38] Carroll J, Rossi EA, Porter J, et al. Deletion of the X-linked opsin gene array locus control region (LCR) results in disruption of the cone mosaic [J]. *Vision Res*, 2010, 50(19) : 1989–1999. DOI:10.1016/j.visres.2010.07.009.
- [39] McClements M, Davies WI, Michaelides M, et al. Variations in opsin coding sequences cause x-linked cone dysfunction syndrome with myopia and dichromacy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2) : 1361–1369. DOI:10.1167/iovs.12-11156.
- [40] Frederiksen AL, Duno M, Welinder LG. Blue cone monochromatism in a female due to skewed X-inactivation [J]. *Ophthalmic Genet*, 2013, 34(1–2) : 101–104. DOI:10.3109/13816810.2012.726394.
- [41] Carroll J, Baraas RC, Wagner-Schuman M, et al. Cone photoreceptor mosaic disruption associated with Cys203Arg mutation in the M-cone opsin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(49) : 20948–20953. DOI:10.1073/pnas.0910128106.
- [42] McClements M, Davies WI, Michaelides M, et al. X-linked cone dystrophy and colour vision deficiency arising from a missense mutation in a hybrid L/M cone opsin gene [J]. *Vision Res*, 2013, 80 : 41–50. DOI:10.1016/j.visres.2012.12.012.
- [43] Carroll J, Dubra A, Gardner JC, et al. The effect of cone opsin mutations on retinal structure and the integrity of the photoreceptor mosaic [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(13) : 8006–8015. DOI:10.1167/iovs.12-11087.
- [44] Jacobs GH, Neitz J. Color vision in squirrel monkeys: sex-related differences suggest the mode of inheritance [J]. *Vision Res*, 1985, 25(1) : 141–143.
- [45] Mollon JD, Bowmaker JK, Jacobs GH. Variations of colour vision in a New World primate can be explained by polymorphism of retinal photopigments [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1984, 222(1228) : 373–399.
- [46] Mancuso K, Hendrickson AE, Connor TB, et al. Recombinant adeno-associated virus targets passenger gene expression to cones in primate retina [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2007, 24(5) : 1411–1416.
- [47] Shapley R. Vision: Gene therapy in colour [J]. *Nature*, 2009, 461(7265) : 737–739. DOI:10.1038/461737a.
- [48] Ye GJ, Budzynski E, Sonnentag P, et al. Cone-specific promoters for gene therapy of achromatopsia and other retinal diseases [J]. *Hum Gene Ther*, 2016, 27(1) : 72–82. DOI:10.1089/hum.2015.130.
- [49] Dalkara D, Sahel JA. Gene therapy for inherited retinal degenerations [J]. *C R Biol*, 2014, 337(3) : 185–192. DOI:10.1016/j.crv.2014.01.002.

(收稿日期:2018-04-12 修回日期:2018-06-02)

(本文编辑:杜娟)