

Bietti 结晶样视网膜变性的临床表现和基因研究

郭彤 贾睿璇 陈宁宁 杨丽萍

北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室 100191

通信作者:杨丽萍, Email: alexlipingyang@bjmu.edu.cn

【摘要】 目的 对 Bietti 结晶样视网膜变性(BCD)家系的临床特征和 *CYP4V2* 基因突变位点进行分析总结。方法 对 2010—2018 年在北京大学第三医院眼科确诊为 BCD 的 173 个家系共 234 例患者进行全面的眼科检查,观察其病变特征;抽取患者外周静脉血,提取基因组 DNA,采用 Sanger 测序或高通量测序分析 *CYP4V2* 基因的突变。结果 典型的 BCD 患者眼底呈现黄白色结晶样物质沉积,但部分晚期患者结晶样沉积减少或消失,易误诊为其他遗传性视网膜变性。本研究中 49 个 BCD 家系先证者初诊时误诊为其他遗传性视网膜变性,误诊率为 28.3%。基因诊断结果显示,161 例患者携带 *CYP4V2* 基因突变,阳性率为 93.1%,其中 8 个为新发现的突变位点,3 个已知突变位点 c.802-8_810del17bp、c.1091-2A>G 和 c.992A>C 在本研究中出现的频率最高,共占 73.5%,是中国汉族 BCD 患者的突变热点。结论 BCD 患者具有较特异的眼底改变,但疾病晚期容易误诊,分子诊断可协助疾病的临床诊断。单一的杂合突变不足以导致 BCD, *CYP4V2* 基因与 BCD 的发生未表现出明显的基因型-表型相关性。

【关键词】 基因突变; Bietti 结晶样视网膜变性; *CYP4V2* 基因

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770966)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.009

Clinical manifestation and gene mutation of Bietti crystalline corneoretinal dystrophy

Guo Tong, Jia Ruixuan, Chen Ningning, Yang Liping

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China

Corresponding author: Yang Liping, Email: alexlipingyang@bjmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical manifestation and *CYP4V2* mutations of Bietti crystalline corneoretinal dystrophy(BCD) families. **Methods** Total of 234 patients (173 families) diagnosed as BCD were recruited in Peking University Third Hospital from 2010 to 2018. All of the subjects underwent comprehensive eye examinations to observe the clinical manifestations. Blood samples were collected and genomic DNA was extracted. The Sanger sequencing or high-throughput sequencing was applied for *CYP4V2* gene mutation analysis. This study was approved by the Ethics Committee of Peking University Third Hospital (NO.2012093). All patients and their family members signed informed consent. **Results** Some patients manifested the typical phenotype of BCD characterized by yellowish-white crystalline deposits throughout the fundus. However, some patients in advanced stage were easily misdiagnosed as other inherited retinal degeneration because the crystalline deposits diminished or even disappeared. Forty-nine probands in our cohort were misdiagnosed as other inherited retinal degeneration at first visit, with a misdiagnosis rate of 28.3%. Genetic diagnosis results showed that 161 patients carried *CYP4V2* mutation, and the positive rate was 93.1%. Eight novel mutations were obtained. The three known mutations c.802-8_810del17bp, c.1091-2 A>G and c.992 A>C accounted for 73.5% of the mutations, which were hotspots in Chinese Han populations for BCD. **Conclusions** Patients with BCD have characteristic fundus manifestation, but are easily misdiagnosed in advanced stage. Molecular diagnosis is valuable in clinical diagnosis of the disease, thus contribute to the prevention and treatment of the disease. A single hybrid mutation is not enough to lead to BCD. No apparent genotype-phenotype correlation between the *CYP4V2* gene and occurrence of BCD is identified.

【Key words】 Gene mutation; Bietti crystalline corneoretinal dystrophy; *CYP4V2* gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770966)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.009

Bietti 结晶样视网膜变性 (Bietti crystalline corneoretinal dystrophy, BCD) 是一种罕见的遗传性视网膜疾病,但在亚洲,尤其是中国和日本人群中相对多发。BCD 特征性临床表现为眼底后极部大量闪亮的黄白色结晶颗粒,并伴有不同程度的色素沉积,随着病情进展,视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 和脉络膜毛细血管萎缩,这种结晶也可出现在角膜缘及循环的淋巴细胞中。晚期 BCD 眼底结构广泛萎缩,很难与严重的视网膜色素变性或无脉络膜症鉴别。患者通常在 20~40 岁出现临床症状,主要表现为逐渐加重的夜盲、视力下降、视野缩窄及旁中心暗点,多数在 50~60 岁时由于严重的视力及视野损害而造成法定盲。BCD 为常染色体隐性遗传,致病基因为 *CYP4V2*,位于 4q35^[1]。*CYP4V2* 基因包含 11 个外显子,基因组 DNA 全长 19 kb,编码蛋白属于细胞色素 p450 家族 4 的成员,包含 525 个氨基酸,广泛表达于多个组织器官。*CYP4V2* 基因突变导致的多不饱和脂肪酸合成或分解代谢异常可能是 BCD 的病因^[2]。目前已报道近 90 种 *CYP4V2* 突变位点与 BCD 相关 (<https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi>),并不断有新的突变位点被报道,基因突变的致病机制和基因型与表型的关系目前仍不明确,有待进一步研究探索。本研究收集了在北京大学第三医院眼科就诊的 BCD 患者以及基因诊断确诊为 BCD 的患者共计 173 个家系,确诊患者的致病基因,对 BCD 的临床特征和遗传学特点进行总结,为其诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2010—2018 年在北京大学第三医院眼科门诊就诊的 BCD 患者以及基因诊断确诊为 BCD 的患者共计 173 个家系 234 例患者,其中首诊为 BCD 的患者 124 个家系,基因诊断确诊为 BCD 的患者 49 个家系。上述家系均未发现有近亲联姻情况。先证者中男 95 例,女 78 例;年龄为 24~65 岁;均为汉族;有家族史者 46 个家系,其中 42 个家系呈典型的常染色体隐性遗传,2 个家系有连续传递现象,呈假性常染色体显性遗传,另有 2 个家系家族旁系有受累患者,无法确定明确的遗传方式,散发病例 127 例。87 例患者首发症状为夜盲,86 例患者首发症状为中心视力下降。所有患者均无导致视网膜内结晶累积的情况,如某些特殊系统性疾病(胱氨酸病、草酸过多症、回旋状萎缩)或服用他莫昔芬等药物。本研究经北京大学第三医院医学伦理委员会批准(批文号:2012093),患者及其家系成员

知晓试验目的并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 全面眼科检查 对受检者进行眼部检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜检查、扩瞳后眼底检查、视野、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和视网膜电图(electroretinogram, ERG)等。根据检查结果,对 BCD 进行眼底诊断和分期^[3]: I 期为后极部 RPE 萎缩,伴有广泛的黄白色结晶样沉积; II 期为 RPE 萎缩范围扩大,伴有后极部脉络膜毛细血管萎缩; III 期为眼底广泛的 RPE 和脉络膜毛细血管萎缩。

1.2.2 基因突变分析 抽取患者及其家系成员外周静脉血各 4 ml, EDTA-K₂ 管抗凝,采用全血基因组 DNA 抽提试剂盒 (D3392-02, 美国 Omega 公司) 抽提基因组 DNA。49 例患者经遗传性眼病基因诊断芯片捕获后,在 Illumina Solexa HiSeq 2000 测序平台进行高通量测序。对高通量测序结果进行分析,在 UCSC 数据库上获取参考基因组序列,使用 BWA 工具将短序列排列组装成完整的参考基因组,并将其转换成 BAM 格式,然后使用 GATK 对序列进行重新排列,减少插入或缺失错误。随后使用 Samtools 和 Picard 调整短序列顺序,去掉测序冗余信息得到最终的 BAM 文件,使用 Samtools mpileup 和 bcftools, 查找单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 及插入或缺失突变,使用 CoNIFER 分析拷贝数变异,使用 ANNOVAR 对 SNPs 和 indels 进行功能注释。应用千人基因组数据库、ESP 6500、ExAC 及 SNP database 对 SNPs 和 indels 进行分析,排除多态性位点,最后确认高度可疑的致病变异。最后,使用 PolyPhen-2、SIFT、Mutation Taster 等在线软件对变异进行分析。对高通量测序找到的可疑致病位点用 Sanger 测序进一步验证。最后,按照 ACMG 遗传变异分类标准与指南对变异进行分类。

124 例患者进行 *CYP4V2* 基因排查。针对 *CYP4V2* 基因所有 11 个外显子设计引物,用 Touchdown PCR 进行扩增,ABI 3130xl 测序仪进行 Sanger 测序。测序结果用 Sequencher 软件对比分析找出突变位点。对可疑致病位点在家族成员中进行表型-基因型共分离分析。

2 结果

2.1 患者眼底特征

BCD 表现为眼底大量闪亮的黄白色结晶颗粒,并伴有不同程度的色素沉积,RPE 和脉络膜毛细血管逐渐萎缩,视网膜血管变细,但视盘颜色可以保持正常。部分患者特征性眼底改变集中于后极部(图 1A);部

分患者特征性眼底改变可遍布整个视网膜(图 1B); 病变晚期由于 RPE 细胞和脉络膜广泛萎缩, 黄白色结晶样物质沉积不典型(图 1C), 易于与视网膜色素变性或无脉络膜症晚期患者眼底改变相混淆; 本研究中有 1 例患者黄斑区可见活动性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV), 曾进行 lucentis 玻璃体腔注射治疗 2 次, 5 例患者黄斑区可见纤维机化膜形成(图 1D)。本研究 173 例先证者中 I 期患者 32 例, II 期患者 105 例, III 期患者 36 例。

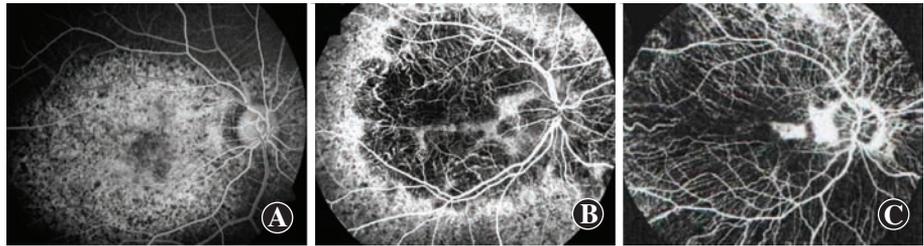


图 2 BCD 患者 FFA 检查 A:BCD 病变早期眼底病变区可见斑驳状 RPE 细胞透见荧光, 结晶样物质沉积所对应点为黑色遮蔽荧光 B:随病变进展, 病变区 RPE 细胞层和脉络膜毛细血管层萎缩, 透见脉络膜大血管 C:病变晚期仅见脉络膜大血管

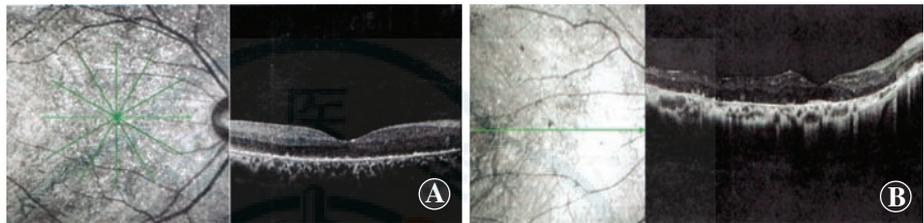


图 3 BCD 患者 OCT 检查 A:BCD 患者感光细胞层椭圆体带和交界区正常结构不同程度萎缩、消失, 伴随着 RPE 细胞层和视网膜内可见高反射点 B:部分患者可见外层视网膜内涡旋状结构形成

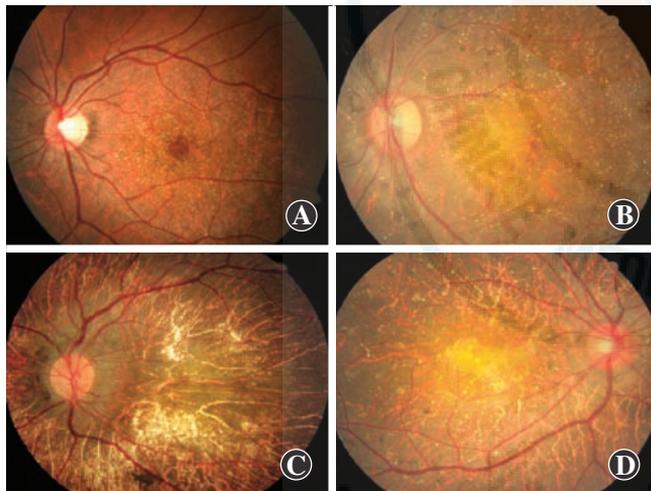


图 1 BCD 患者特征性眼底改变 A:结晶颗粒集中于后极部 B:结晶颗粒散在分布于视网膜 C:晚期 BCD 患者眼底结晶颗粒不典型 D:黄斑区可见纤维素膜形成

2.2 患者影像学特征

FFA 结果显示, 病变早期眼底病变区可见色素脱失的斑驳状 RPE 细胞透见荧光, 结晶样物质沉积所对应点为黑色遮蔽荧光(图 2A); 随病变进展, 病变区 RPE 细胞层和脉络膜毛细血管层萎缩, 透见脉络膜大血管(图 2B); 晚期仅见脉络膜大血管(图 2C)。OCT 检查显示感光细胞层椭圆体带和交界区正常结构不同程度萎缩、消失, 伴随着 RPE 细胞层和视网膜内高反射点(图 3A), 其中部分病例可见外层视网膜内涡旋状结构形成(图 3B)。

2.3 患者视野表现

视野检查表现为与萎缩区域相应的视野缺损, 可

表现为中心暗点、旁中心或不规则暗点, 周边视野缺损等(图 4), 其中旁中心环形暗点较多见。

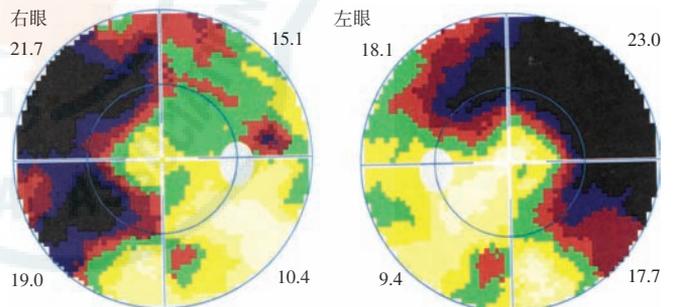


图 4 BCD 患者双眼视野检查 患者表现为与萎缩区域相应的视野缺损

2.4 患者 ERG 表现

多数患者暗适应下降, 晚期患者大多重度夜盲。ERG 主要表现为 b 波下降, 根据病变程度, 从轻度异常直至近乎熄灭(图 5)。

2.5 患者遗传学检测

临床初诊为 BCD 的患者共计 124 例接受 CYP4V2 基因排查, CYP4V2 基因诊断阳性 112 例, 占 90.3%, 其中基因突变双阳性 100 例, 占 80.6%, 单阳性 12 例, 占 9.7%。临床初诊为视网膜色素变性或无脉络膜症而经遗传性眼病基因诊断芯片检测后确诊携带 CYP4V2 致病突变的患者共计 49 例, 误诊率为 28.3%。结合患者的临床资料, 确诊为晚期 BCD 患者。

BCD 家系 15 中 3 代共有 6 例患者, 呈常染色体显性遗传(图 6A), 基因诊断结果显示患者携带 E2 c. 215-2A>G 和 E8 c. 992A>C(p. H331P) 复合杂合突

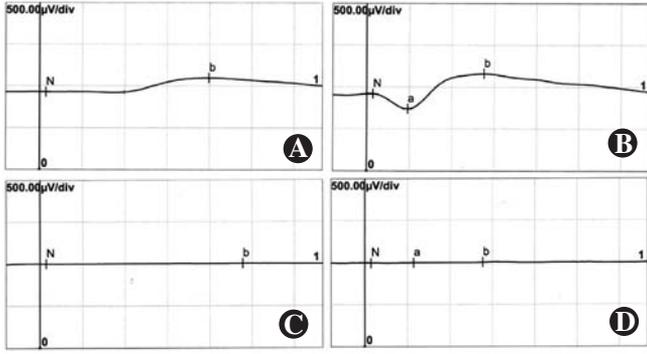


图 5 BCD 患者右眼 ERG 检查 早期 BCD 患者 b 波下降,晚期 BCD 患者 b 波近乎熄灭 A:早期 BCD 患者 Scotopic 0.01 ERG 检查 B:早期 BCD 患者 Scotopic 3.0 ERG 检查 C:晚期 BCD 患者 Scotopic 0.01 ERG 检查 D:晚期 BCD 患者 Scotopic 3.0 ERG 检查 ERG:视网膜电图

变(图 6B)。BCD 家系 16 中先证者兄妹 3 人患病,父系和母系家族中另有 3 例患者,其中父系家族中出现连续传递现象(图 6C)。基因诊断结果显示,患者携带 E7 c. 802-8_810del17bpinsGT 和 E9 c. 1169G>A (p. R390H) 复合杂合突变(图 6D)。

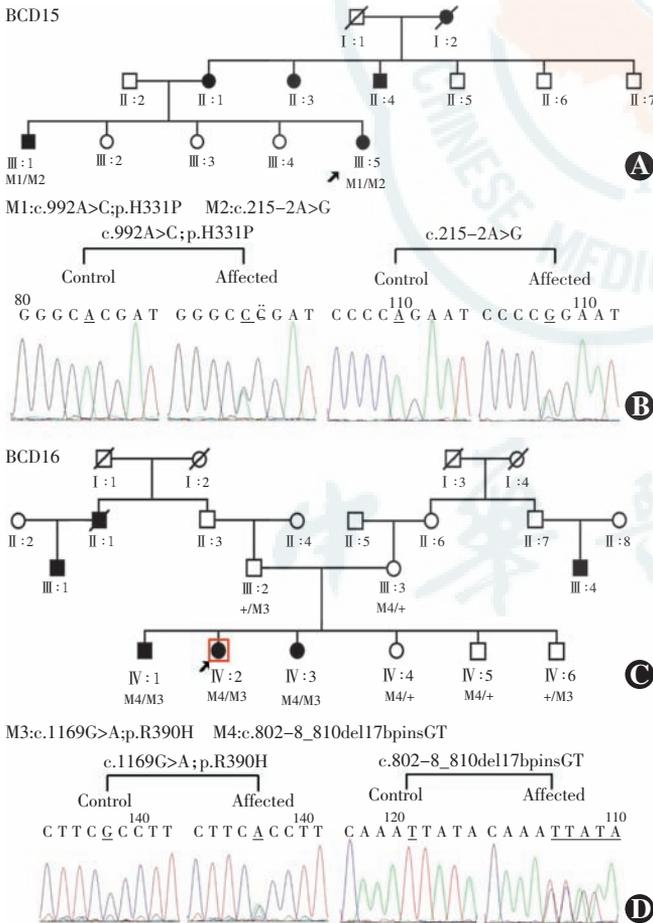


图 6 BCD 患者遗传学检查 A:BCD 家系 15 家系图 呈常染色体显性遗传 B:BCD 家系 15 基因诊断 患者携带 c. 215-2A>G 和 c. 992A>C 复合杂合突变 C:BCD 家系 16 家系图 家系中多人患病 D:BCD 家系 16 基因诊断 患者携带 c. 802-8_810del17bpinsGT 和 c. 1169G>A 复合杂合突变 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;●:女性患者;/:已去世;↗:先证者 BCD:Bietti 结晶样视网膜变性

BCD 家系 160 中先证者为散发患者,遗传性眼病基因诊断芯片检测发现患者携带 *CYP4V2* 基因外显子 7 纯合缺失突变 c. 802-8_810del17bpinsGT,同时患者在该区域靶向捕获测序覆盖度较其他样本减少近 50%,怀疑存在 E7 大片段缺失突变。Sanger 测序验证发现,先证者父亲携带 *CYP4V2* 基因外显子 7 c. 802-8_810del17bpinsGT 杂合突变,先证者母亲 Sanger 测序结果正常。MLPA 检测进一步验证先证者及其母亲携带 *CYP4V2* 基因外显子 7 大片段缺失突变(图 7)。

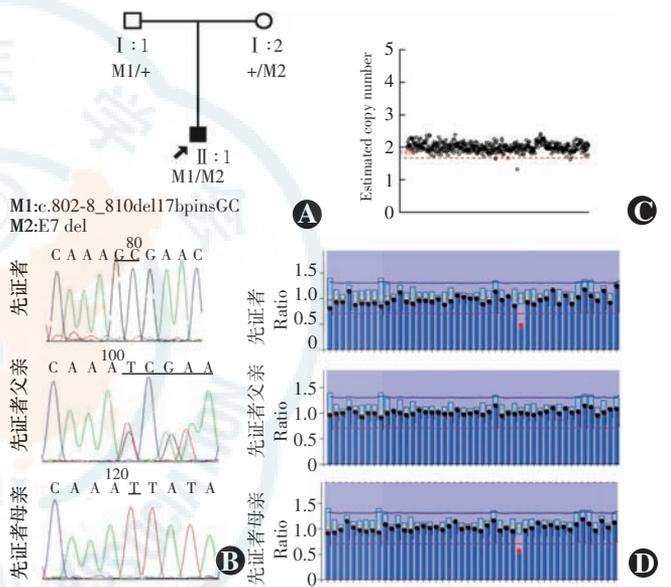


图 7 BCD 散发患者遗传学检测 A:BCD 家系 160 家系图 先证者为散发患者,遗传性眼病基因诊断芯片检测发现患者携带 c. 802-8_810del17bpinsGT 和 E7 大片段缺失复合杂合突变 B:Sanger 测序结果显示先证者父亲携带 *CYP4V2* 基因外显子 7 c. 802-8_810del17bpinsGT 杂合突变 C:遗传性眼病基因诊断芯片结果显示先证者 *CYP4V2* 基因外显子 7 覆盖度比较其它样本低 D:MLPA 检测结果显示先证者和其母亲携带 *CYP4V2* 基因外显子 7 大片段缺失突变 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;↗:先证者

在 *CYP4V2* 基因诊断阳性的 161 个 BCD 家系中发现 310 个 *CYP4V2* 致病基因突变,累及 33 个等位基因,其中 25 个已报道为致病基因突变,占 75.8%,其余 8 个为新发现的致病突变位点,占 24.2%(表 1)。69 个家系携带纯合突变,80 个家系携带复合杂合突变,12 个家系携带单杂合突变。

在 161 例先证者中检测到 c. 802-8_810del17bp 基因突变 173 个,等位基因频率为 55.8%;c. 1091-2A>G 突变 34 个,占总等位基因频率的 10.9%;c. 992A>C 突变 21 个,占总等位基因频率的 6.8%,这 3 种突变位点在所发现的 *CYP4V2* 基因突变中占 73.5%,是导致 BCD 的常见突变位点(表 1)。

表 1 BCD 患者 *CYP4V2* 基因突变位点总结

外显子	基因突变	氨基酸改变	等位基因频率	是否新发现
E1	c. 10delC	p. L4Sfs	1	新发现
	c. 65T>A	p. L22H	4	Yin 等 ^[4]
	c. 77G>A	p. G26D	1	Halford 等 ^[11]
	c. 214+1G>T	splicing site	1	新发现
	c. 214+1G>A	splicing site	1	Xiao 等 ^[6]
E2	c. 215-2A>G	splicing site	3	Xiao 等 ^[6]
	c. 219T>A	p. F73L	6	Yin 等 ^[12]
	c. 237G>T	p. E79D	6	Li 等 ^[1]
	c. 283G>A	p. G95R	10	Shan 等 ^[13]
E3	c. 335T>G	p. L112 *	2	Xiong 等 ^[14]
	c. 367A>G	p. M123V	6	Li 等 ^[1]
	c. 406C>T	p. L136F	1	新发现
E4	c. 414-4_414del4bpinsA	splicing site	1	新发现
	c. 518T>G	p. L173W	1	新发现
E6	c. 681_4delTGAG	p. S227Rfs * 1	1	新发现
E7	c. 802-8_810del17bpinsGC	splicing site	161	Xiao 等 ^[6]
	c. 802-8_810del17bpinsGT	splicing site	12	Yin 等 ^[12]
	c. 958C>T	p. R320 *	4	Xiong 等 ^[14]
	c. 965_7delAAG	p. 321delE	1	Yin 等 ^[4]
E8	E7del		1	新发现
	c. 992A>C	p. H331P	21	Li 等 ^[1]
	c. 992A>G	p. H331P	6	新发现
	c. 994G>A	p. D332N	1	Yin 等 ^[4]
	c. 1020G>A	p. W340 *	2	Wada 等 ^[15]
	c. 1062insA	p. V355Sfs * 3	6	Mamatha 等 ^[16]
E9	c. 1091-2A>G	splicing site	34	Li 等 ^[1]
	c. 1168C>T	p. R390C	2	Yokoi 等 ^[17]
	c. 1169G>A	p. R390H	8	Xiao 等 ^[6]
	c. 1198C>T	p. R400C	1	Lai 等 ^[9]
	c. 1199G>A	p. R400H	2	Shan 等 ^[13]
E10	c. 1126-6_1135del16bp	splicing site	1	Shan 等 ^[13]
	c. 1297T>C	p. F433L	1	新发现
	c. 1355G>A	p. R452H	1	Jiao 等 ^[19]

注:BCD; Bietti 结晶样视网膜变性

3 讨论

本研究中共收集整理 173 个 BCD 家系患者的临床和基因诊断结果,在 161 个 BCD 家系中发现 *CYP4V2* 基因突变,其中 8 个为新发现的突变位点。3 个已知突变位点 c. 802-8_810del17bp, c. 1091-2A>G 和 c. 992A>C 在本研究出现的频率最高,共占 73.5%,是中国汉族 BCD 患者的突变热点。

BCD 的诊断往往是基于临床表现,通过眼底检查做出诊断^[4]。然而,疾病晚期患者有严重的视力损害和广泛的脉络膜视网膜萎缩,并且结晶样物质沉积随

病变进展而减少,甚至消失,ERG 呈熄灭型,这些因素导致晚期 BCD 患者易与严重的视网膜色素变性或无脉络膜症相混淆^[5]。利用靶向捕获测序筛查已知的遗传性视网膜变性致病基因可以获得全面的分子诊断,以帮助医生做出更准确的临床诊断,从而有助于患者的管理和疾病的预防和治疗。本研究中 49 个 BCD 家系先证者初诊时误诊为其他遗传性视网膜变性,包括视网膜色素变性和无脉络膜症,通过分子诊断证实为 BCD。BCD 家系 160 中通过分析先证者父母的基因型,确诊先证者携带该基因大片段缺失突变,进一步证明家系样本对基因诊断的重要性。

以往研究表明,超过 95% 的 BCD 患者均携带 *CYP4V2* 基因突变^[6],这意味着 BCD 是一种临床上和遗传上同质性的疾病。本研究中发现具有 BCD 特征表型的 12 个家系携带 *CYP4V2* 基因单杂合突变,而另外 12 个家系没有发现 *CYP4V2* 基因突变。BCD 家系 6 中先证者与其父亲携带相同的杂合子 c. 802-8_810del17bpinsGC 突变却并未发病,表明单一的杂合突变不足以导致 BCD。分析部分 BCD 患者中未发现 *CYP4V2* 基因变异可能的原因:(1) Sanger 测序不能发现大的缺失或重复突变;(2)可能存在 *CYP4V2* 基因更深的内含子突变,导致 mRNA 剪切异常,但在 Sanger 测序和高通量测序研究中未被检查出;(3)本研究中未检测调控区域的突变;(4)不排除有其他参与脂质代谢的基因也可导致 BCD。针对上述可能存在的原因,可采取以下解决方案:(1)如果 Sanger 测序排查 *CYP4V2* 基因检测结果呈单阳性或不符合常染色体隐性遗传规律,建议对患者及其双亲行 MLPA 检测,以确认是否有 *CYP4V2* 基因上的拷贝数变异;(2)应用高通量测序可有效检测拷贝数变异,但高通量测序结果也需要 MLPA 进一步验证;(3)高度怀疑存在 *CYP4V2* 基因深度内含子区或调控区突变的病例行全基因组测序,明确致病突变;(4)对 *CYP4V2* 基因诊断阴性的患者进行新的致病基因研究。

本研究中有 2 个 BCD 家系患者出现连续传递现象,呈现假性常染色体显性遗传,另有 2 个 BCD 家系患者旁系家族成员亦有多例患病,初诊时难以明确遗传方式。出现此现象的根本原因是 *CYP4V2* 基因突变频率携带率较高,约为 0.5%^[7-9],本研究结果提示针对有生育需求的 BCD 患者,如果条件允许,建议对其配偶进行 *CYP4V2* 基因排查,避免下一代中再次出现 BCD 患者。

CYP4V2 基因与 BCD 的发生未表现出明显的基因型-表型相关性。例如,BCD 家系 18 中先证者携带 E7

纯合缺失突变,进而引起移码突变和终止突变,所转录 mRNA 会通过 NMD 途径降解,导致蛋白功能缺失,但该患者近 40 岁仍保持有较好的视力(中心视力为 0.6)。然而,BCD 家系 26 中先证者携带外显子 8 下纯合错义突变(H331P),呈现严重的临床表型,30 岁时已有严重视力丧失(中心视力为手动)、广泛脉络膜视网膜萎缩和 ERG 熄灭。BCD 的高度临床差异性表明除了 *CYP4V2* 的原发基因缺陷外,饮食等环境因素可能影响脂质代谢,从而影响疾病的表型。

本研究中 5 例患者单眼同时患有 BCD 和 CNV。玻璃膜疣被认为是变性类疾病中 CNV 的危险因素,如年龄相关性黄斑变性。Li 等^[10]观察到 BCD 患者从视网膜 Drusen 样结构演变为 CNV。因此,认为 BCD 患者并发 CNV 可能是由结晶对 Bruch 膜的慢性刺激引起的,但其确切的机制尚不清楚。本研究中 5 例患者除眼底的变化外,还表现出四肢末端局灶性坏死。BCD 和四肢末端异常是否有联系尚需要进一步研究。

总之,本研究对 173 个 BCD 家系的临床表型和基因型进行总结,丰富了 *CYP4V2* 基因突变频谱,为将来 BCD 基因诊断、遗传咨询和基因治疗奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li A, Jiao X, Munier FL, et al. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene *CYP4V2* [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(5): 817-826. DOI:10.1086/383228.
- [2] Nakano M, Kelly EJ, Rettie AE. Expression and characterization of *CYP4V2* as a fatty acid omega-hydroxylase [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(11): 2119-2122. DOI:10.1124/dmd.109.028530.
- [3] Yuzawa M, Mae Y, Matsui M. Bietti's crystalline retinopathy [J]. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1986, 7: 20.
- [4] Yin X, Yang L, Chen N, et al. Identification of *CYP4V2* mutation in 36 Chinese families with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146: 154-162. DOI:10.1016/j.exer.2016.03.007.
- [5] Bernauer W, Daicker B. Bietti's corneal-retinal dystrophy. a 16-year progression [J]. *Retina*, 1992, 12(1): 18-20.
- [6] Xiao X, Mai G, Li S, et al. Identification of *CYP4V2* mutation in 21 families and overview of mutation spectrum in Bietti crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(2): 181-186. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.04.112.
- [7] Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China [J]. *J Med Genet*, 1987, 24(10): 584-588. DOI:10.1136/jmg.24.10.584.
- [8] Hu DN. Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China [J]. *Am J Med Genet*, 1982, 12(1): 51-56. DOI:10.1002/ajmg.1320120107.
- [9] Lai TY, Chu KO, Chan KP, et al. Alterations in serum fatty acid concentrations and desaturase activities in Bietti crystalline dystrophy unaffected by *CYP4V2* genotypes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1092-1097. DOI:10.1167/iovs.09-3665.
- [10] Li Q, Li Y, Zhang X, et al. Utilization of fundus autofluorescence, spectral domain optical coherence tomography, and enhanced depth imaging in the characterization of bietti crystalline dystrophy in different stages [J]. *Retina*, 2015, 35(10): 2074-2084. DOI:10.1097/IAE.0000000000000592.
- [11] Halford S, Liew G, Mackay DS, et al. Detailed phenotypic and genotypic characterization of bietti crystalline dystrophy [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(6): 1174-1184. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.11.042.
- [12] Yin H, Jin C, Fang X, et al. Molecular analysis and phenotypic study in 14 Chinese families with Bietti crystalline dystrophy [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94960 [2019-01-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739949>. DOI:10.1371/journal.pone.0094960.
- [13] Shan M, Dong B, Zhao X, et al. Novel mutations in the *CYP4V2* gene associated with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 738-743.
- [14] Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, et al. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease [J/OL]. *Science*, 2015, 347(6218): 1254806 [2019-01-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25525159>. DOI:10.1126/science.1254806.
- [15] Wada Y, Itabashi T, Sato H, et al. Screening for mutations in *CYP4V2* gene in Japanese patients with Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(5): 894-899. DOI:10.1016/j.ajo.2004.11.065.
- [16] Mamatha G, Umashankar V, Kasinathan N, et al. Molecular screening of the *CYP4V2* gene in Bietti crystalline dystrophy that is associated with choroidal neovascularization [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1970-1977.
- [17] Yokoi Y, Sato K, Aoyagi H, et al. A novel compound heterozygous mutation in the *CYP4V2* gene in a Japanese patient with Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2011, 2(3): 296-301. DOI:10.1159/000331885.
- [18] Lai TY, Ng TK, Tam PO, et al. Genotype phenotype analysis of Bietti's crystalline dystrophy in patients with *CYP4V2* mutations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5212-5220. DOI:10.1167/iovs.07-0660.
- [19] Jiao X, Li A, Jin ZB, et al. Identification and population history of *CYP4V2* mutations in patients with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(4): 461-471. DOI:10.1038/ejhg.2016.184.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-07-29)

(本文编辑:张宇)

更正

《中华实验眼科杂志》2019 年第 37 卷第 8 期 593 ~ 598 页《基于眼底照相的糖尿病视网膜病变人工智能筛查系统应用指南》一文中,由于作者疏忽,3.2 彩色眼底图像采集硬件要求中“可拍摄的最小瞳孔半径不大于 3.3 mm”应改为“可拍摄的最小瞳孔直径不大于 3.3 mm”;专家组成员倒数第三位“张宏 哈尔滨医科大学眼科医学院”应改为“张宏哈尔滨医科大学附属第一医院”,特此更正。

(本刊编辑部)