

· 临床研究 ·

中国先天性粉尘状白内障一家系致病突变筛查

纪康康 顾正宇 王亚茹 鲍伟利 廖荣丰

安徽医科大学第一附属医院眼科 合肥 230022

通信作者:廖荣丰, Email: liaorfyf@126.com

【摘要】 目的 分析中国先天性粉尘状白内障一家系的致病突变和临床特点。**方法** 纳入于安徽医科大学第一附属医院眼科就诊的汉族先天性白内障一家系,抽取该家系全部成员 5 ml 外周血,提取基因组 DNA。从家系中选择先证者 II 5 及家系成员 II 6 和 III 8 的 DNA 进行二代测序,对筛选出的可疑突变在其他家系成员中行 Sanger 测序验证,并将突变位点与 10 000 名正常中国人基因序列进行对照,利用蛋白结构危害预测网站分析该突变对其编码蛋白质结构功能的影响及可能的致病机制,并根据所测结果分析疾病发生的临床特点。**结果** 该家系共 3 代 19 人,其中患者 10 例,正常家系成员 9 名。家系所有患者中均检出 *GJA3* 基因杂合突变 c. 427G>A (p. G143R), SIFT 和 PolyPhen-2 提示该突变很可能对蛋白结构有害,Swiss-model 和 Pymol 建模显示该突变其编码的缝隙连接蛋白 46 (CX46) 二级结构上的 107-115 氨基酸正常的 α -螺旋结构消失。而在该家系正常人及 10 000 名正常中国人中未发现此突变。先证者 II 5 和其儿子 III 8 的 *HSF4* 基因 c. 1325-1 处碱基由 G 变为 T (c. 1325-1G>T),而在其余家系成员及 10 000 名正常中国人中未发现此突变,且 HSF 和 MaxEntScan 提示该突变对 mRNA 的剪接有较大影响。该 2 例患者白内障发展速度较家系中同代年龄相近患者快,且晶状体混浊形态发生改变。**结论** *GJA3* 基因中的杂合突变 c. 427G>A 为该家系的致病突变,而 *HSF4* 基因中的 c. 1325-1G>T 可能改变了患者晶状体混浊的形态且加速了白内障的发展。

【关键词】 先天性白内障; *GJA3* 基因; *HSF4* 基因; 错义突变; 二代测序; 缝隙连接蛋白

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.011

Screening of pathogenic mutation in a Chinese family with congenital pulverulent cataract

Ji Kangkang, Gu Zhengyu, Wang Yaru, Bao Weili, Liao Rongfeng

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Liao Rongfeng, Email: liaorfyf@126.com

【Abstract】 Objective To analysis the pathogenic mutation and the clinical characteristics of a three generation family with congenital pulverulent cataract. **Methods** A congenital cataract family was chosen from the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 5 ml peripheral blood was obtained from each family member to extract genomic DNA. Next generation sequencing was used to detect the mutation in proband (II 5), II 6 and III 8, and Sanger sequencing was applied to verify pathogenic mutation in the whole family members. The mutation site was compared with the gene sequence of 10 000 normal Chinese. PolyPhen-2 and SIFT were applied to analysis the alteration on the protein structure and function and its possible pathogenesis. This study followed the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Anhui Medical University (NO. PJ2017-5-17). All patients signed informed consent. **Results** The pedigree consisted of 19 members of three generations, including 10 patients and 9 normal family members. Heterozygous mutation of *GJA3* gene c. 427G>A (p. G143R) was detected in all patients of the pedigree, but was not found in normal members of the pedigree and 10 000 normal Chinese. The score calculated from SIFT and PolyPhen-2 indicated that the mutation probably had malignant effect on normal protein structure, Swiss-model website analysis showed that the mutation likely altered the secondary structure of the protein CX 46 by reducing an α -helix between 107-115 amino acids. Meanwhile, c. 1325-1G>T mutation of *HSF4* gene were detected in II 5 and III 8, which was not found in other family members and 10 000 normal Chinese. HSF and MaxEntScan results showed that the mutation probably had serious effect on the splicing of mRNA. The cataract development rates of II 5 and III 8 were faster than that of the same age in the same generation of the pedigree, and the morphology of lens opacity was changed. **Conclusions** The heterozygous c. 427G>A mutation in *GJA3* gene is responsible for pulverulent cataract in this family, meanwhile the c. 1325-1G>T mutation in *HSF4* gene may change the type of phacocytosus and accelerate the progress of disease.

[Key words] Congenital cataract; *GJA3* gene; *HSF4* gene; Missense mutation; Next-generation sequencing;

Connexin

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.011

先天性白内障是指出生 1 年以内婴幼儿的晶状体出现部分或完全混浊,可并发眼部其他疾病,如青光眼、先天性小角膜、先天性小眼球和虹膜缺损等。先天性白内障在中国发病率约为 0.05%,22%~30% 儿童盲是由先天性白内障所致^[1]。该疾病严重影响患儿的视力发育,是儿童常见的致盲眼病。先天性白内障具有较高的遗传异质性,约有 1/3 先天性白内障患者具有家族性,多数遵循常染色体显性遗传 (autosomal dominant, AD),少数为常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR) 及 X 染色体隐性遗传 (X-linked recessive, XR)^[2-3]。有研究分别对 46 例家族遗传性和 22 例散发的先天性白内障患者进行基因测序,可能的致病突变检出率分别为 73% 和 68%,提示即使散发的患者也多受遗传因素影响^[4]。随着二代测序 (next generation sequencing, NGS) 等新一代测序技术的应用,遗传性白内障新的致病基因及位点不断被发现。目前已发现超过 25 个基因 40 个基因位点与先天性白内障相关,其中晶状体蛋白基因数目最多,占有突变基因的 50% 以上,此外约 25% 突变发生于缝隙连接蛋白 3 (gap junction protein alpha 3, *GJA3*) 基因和 *GJA8* 基因,较常见的还有内源性蛋白基因、丝样骨架蛋白基因、热休克转录因子 4 (heat shock transcription factor 4, *HSF4*) 基因、染色质修饰蛋白基因等^[5-7]。了解先天性白内障的发病机制、完善或佐证先天性白内障的致病基因图谱是降低先天性白内障的发病率、改进治疗等的必要措施。本研究中对先天性粉尘状一家系进行致病突变研究,探寻突变位点并对该家系发病临床特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究设计,纳入于安徽医科大学第一附属医院眼科就诊的中国安徽省阜阳市汉族先天性白内障一家系,详细收集家系资料并进行眼部检查 (视力、裂隙灯显微镜、眼前节照相、眼压、眼底检查),绘制家系图谱并抽取全体成员 5 ml 外周血于 -20 °C 冰箱保存。本研究经安徽医科大学伦理委员会批准 (批文号: PJ 2017-5-17),严格遵循赫尔辛基宣言,所有家系成员均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取与测序 使用 TIANamp Blood DNA Kit (DP348) 试剂盒,严格按照说明提取全血中的白细胞基因组 DNA,使用紫外分光光度计确保样品浓度 ≥ 40 ng, $A_{260/280}$ 为 1.6 ~ 1.8,并将 DNA 样本于 -80 °C 冰箱中保存。选择家系中先证者 (Ⅱ5)、Ⅱ6 和 Ⅲ8 DNA 样本送至北京智因东方转化医学研究中心,与视觉系统异常相关遗传病基因 (共 505 个) 的基因组外显子区域自有捕获探针进行目标基因全外显子捕获,制备 DNA 文库及修饰后,于 Illumina-hiseq2500 平台上机测序。

1.2.2 突变位点筛查 将得到的原始序列数据进一步处理,依次进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 及 Indel 检测、注释、过滤、筛选后得到高质量可靠的突变,比对人类外显子组整合 (The Exome Aggregation Consortium, EXAC)、1000genomes、dbSNP 等正常人群数据库中分布频率,过滤以上数据库中等位基因频率 (Minor Allele Frequency, MAF) > 0.05 的良性变异,并与北京智因东方转化医学研究中心自建数据库中 10 000 名正常中国汉族人 DNA 序列比对,过滤该数据库中 $MAF \geq 0.01$ 的突变。筛选后的变异根据突变基因所关联疾病及家系共分离的遗传学原则,分析出患者表型吻合的变异基因。

1.2.3 突变位点验证 根据基因所验证位点序列使用 Primer5 设计引物,对该家系其余成员 DNA 采用 PCR 方法进行扩增。PCR 引物设计序列 *GJA3* 正义链为 5'-CCCATGGAAGAGAAGAAGAAAGAG-3',反义链为 5'-GCCAGCATGAAGATGATGAAGATG-3',产物大小为 326 bp; *HSF4* 正义链为 5'-CTGAGCTACCTTGATTGAGTGAGG-3',反义链为 5'-GACTGGTTCCAAGCCCCTTCAGAG-3',产物大小为 426 bp。PCR 反应条件:95 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,扩增 30 个循环;72 °C 补充延伸 10 min。PCR 体系均为 50 μ l。PCR 产物经验证及纯化后,得到的产物使用 ABI 3730XL 测序仪测序。

1.2.4 突变位点结构分析 根据突变位点在基因上的位置,估测得到氨基酸变化、剪切、内含子突变影响等,并使用 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) 和 SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) 蛋白结构预测网站预测突变蛋白质的危害性;应用 Swiss-model

(<https://www.swissmodel.expasy.org/>) 和 Pymol 建模观察蛋白质二级结构的变化;应用 HSF(Human splicing finder, <http://www.umd.be/HSF3/>) 和 MaxEntScan(http://genes.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html) 对剪接位点的功能进行分析预测。

2 结果

2.1 家系患者临床表现

该家系共 3 代 19 人,其中患者 10 例,正常家系成员 9 名,12 已去世。该家系男女患病比例接近,且每代均有患者,符合常染色体显性遗传特点(图 1)。所有患者双眼晶状体混浊程度不同,多数成员视力未受到明显影响。先证者 II 5,46 岁,青年时双眼即有较明显的视力下降,未予治疗,裂隙灯显微镜下可见患者晶状体呈弥漫粉尘状混浊,胚胎核呈致密混浊;先证者兄弟 II 1,49 岁,裂隙灯显微镜下见晶状体粉尘状混浊,该混浊对视力影响相对较小(图 2)。先证者 II 5 BCVA 右眼为 0.1,左眼为 0.15。II 1 双眼 BCVA 均为 0.6(表 1)。先证者儿子 III 8,19 岁,裂隙灯显微镜下可见晶状体混浊形态与先证者相似,BCVA 右眼为 0.3,左眼为 0.25(表 1)。

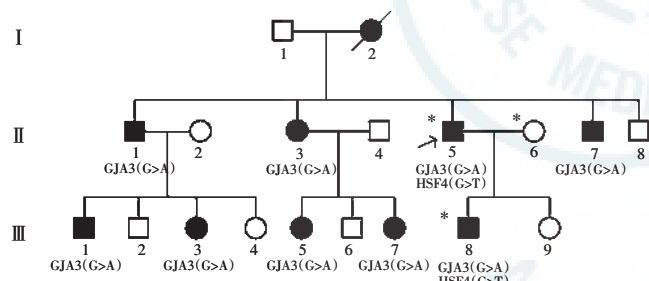


图 1 先天性白内障患者家系 □:正常男性;■:患病男性;↑:先证者;○:正常女性;●:患病女性;/:已去世;*:该成员使用 NGS

2.2 测序结果及突变位点分析

NGS 平均覆盖深度 200×,30×以上覆盖度为 95%,20×以上覆盖度为 99%,10×以上覆盖度为 100%,初次筛选出 SNP 位点 8 823 个,小的插入或缺失位点 400 个,以 2015 年美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics

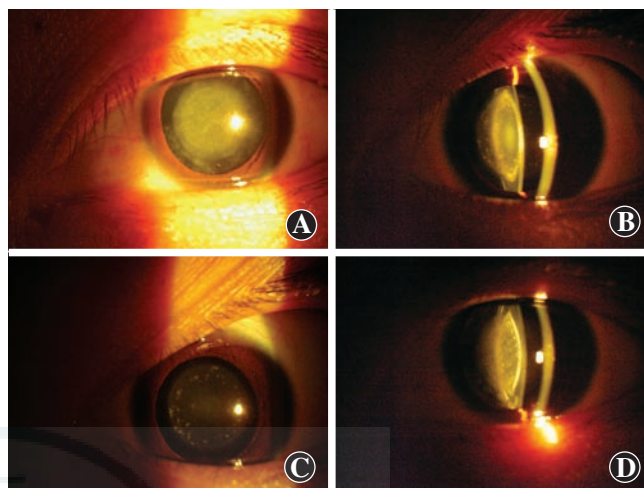


图 2 先天性白内障家系患者眼前节照相 A、B:先证者 II 5(46 岁)左眼前节照相表现为晶状体胎儿核弥漫粉尘状混浊,胚胎核致密混浊 C、D:II 1 患者(49 岁)左眼前节照相 晶状体胎儿核和胚胎核粉尘状混浊

and Genomics,ACMG) 发布的序列变异解释标准指南^[8]为标准,结合患者表型再次进行筛选后最终确定 2 个相关的可能致病位点。

2.2.1 GJA3 基因突变 在家系所有患者中均检出 GJA3 基因杂合突变(c.427G>A),而家系正常人及数据库 10 000 名正常中国人中未发现突变(表 1,图 3),该突变在 EXAC 数据库、1000genomes、dbSNP 中分布频率均为 0。该突变使其编码的缝隙连接蛋白(gap junction protein α3/Connexin 46,CX46)上第 143 位甘氨酸变为精氨酸(p. G143R)。PolyPhen-2 预测值为 0.991,提示该突变很可能有害,SIFT 预测值为 0.00,提示突变很可能影响蛋白功能,Swiss-model 建模显示 CX46 突变型在 107-115 位氨基酸序列上出现 α-螺旋结构消失(图 4)。

2.2.2 HSF4 基因突变 仅在该家系 II 5 和 III 8 患者中检测到 HSF4 基因杂合突变(c.1325-1G>T),在家系

表 1 先天性白内障家系全部患者的临床表现及突变位点分析

患者	确诊年龄	BCVA (右眼/左眼)	晶状体混浊形态	是否手术	突变位点	氨基酸改变
II 1	49 岁	0.6/0.5	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
II 3	42 岁	0.5/0.5	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
II 5	46 岁	0.1/0.15	粉尘状、胚胎核致密混浊	是	c.427G>A;c.1325-1G>T	p. G143R
II 7	40 岁	0.4/0.5	粉尘状、皮质羽毛状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
III 1	22 岁	0.8/0.8	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
III 2	19 岁	1.0/0.8	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
III 5	18 岁	0.8/0.8	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
III 7	20 岁	0.8/0.6	粉尘状混浊	否	c.427G>A	p. G143R
III 8	19 岁	0.3/0.25	粉尘状伴胚胎核性混浊	是	c.427G>A;c.1325-1G>T	p. G143R

注:BCVA:最佳矫正视力

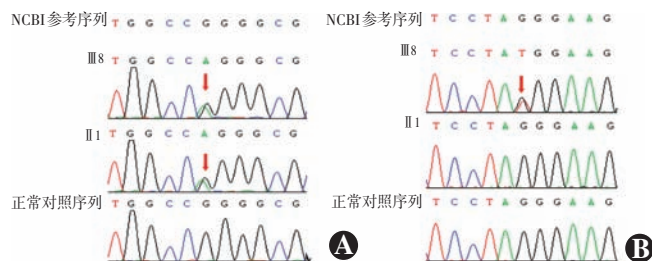


图3 *GJA3* 基因和 *HSF4* 基因测序图 A: *GJA3* 基因测序图 III-8 和 II-1 患者 *GJA3* 基因 427 位碱基均出现 G>A 杂合突变(箭头) B: *HSF4* 基因测序图 III-8 患者 *HSF4* 基因 1325-1 处出现 G>T 杂合突变(箭头), 而患者 II-1 未发生该突变 GJA: 缝隙连接蛋白; HSF: 热休克蛋白转录因子

其他成员中均未检出该突变(图3), 该突变在 1000genomes、dbSNP 数据库中分布频率均为 0, 在 EXAC 数据库(东亚)中分布频率为 0.001 08, 目前未见有文献报道。HSF 软件预测值为 83.68, 变异度为 -34.58%, G>T 突变破坏了野生型 *HSF4* 基因的剪接受体位点, 很可能影响 mRNA 的剪切。使用 MaxEntScan 得到的野生型的 *HSF4* 位点分数分别为 MAXENT = 5.97、MM = 6.21、WMM = 8.68; 而突变型 *HSF4* 剪接受体位点分数分别为 MAXENT = -2.63、MM = -2.38、WMM = 0.08。

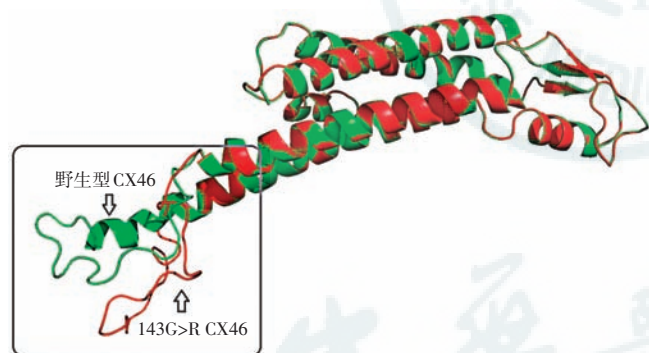


图4 Swiss-model 和 Pymol 建模观察蛋白质二级结构变化 野生型 CX46 为绿色, 突变型 CX46 为红色, 2 种蛋白质模型绝大多数区域重叠, 但突变型 CX46 第 107-115 位氨基酸序列上出现 α -螺旋结构消失

3 讨论

晶状体是由规则排列的晶状体纤维、晶状体上皮细胞、囊膜组成。为了保持其透明性, 晶状体细胞丢失了所有的细胞器, 故其对细胞间的物质交流依赖较大, 而这种交流主要通过由连接蛋白组成的缝隙连接通道来实现^[9]。CX46 是主要存在于成熟的晶状体纤维细胞内的一种缝隙连接蛋白, 含有 4 个跨膜结构域, 2 个胞外环、1 个细胞内环及 1 个氨基端和 1 个羧基端。

目前已报道与 CX46 相关的基因致病位点至少有 29 个, 此次所测得突变(c. 427G>A)是目前已发现 CX46 上唯一位于胞内环上的突变^[10-11]。该突变最早于 2012 年由 Zhang 等^[12]报道于中国先天性 Coppock 白内障一家系中, Coppock 白内障和中央粉尘状白内障表现极为相似, 尚无证据支持该位点突变可引起 2 种不同类型的先天性白内障^[13]。EXAC 是目前全球最大的人类外显子数据库, EXAC 中分布频率为 0 提示该突变是良性突变可能性很小, PolyPhen-2 和 SIFT 均提示突变很可能影响其编码蛋白质的功能, Swiss-model 建模显示 CX46 突变型在 143 位氨基酸上二级结构未发生明显改变, 反而在 107-115 位氨基酸序列上出现 α -螺旋结构消失。Ren 等^[11]通过对 CX46 (143G>R) 功能进行研究发现, 该突变会导致 CX46 羧基端与胞内环的“球和链”的相互作用发生改变, 使间隙通道和半通道的功能发生变化, 细胞内不可溶性蛋白的清理通路被阻断, 继而代谢产物在细胞内堆积。与野生型 CX46 相比, 突变型 CX46 的晶状体纤维细胞抗氧化应激能力及细胞活性明显降低, 细胞凋亡增加, 这是导致晶状体发生混浊的主要原因^[11, 14]。从临床表型上看, 该家系所有携带突变型 *GJA3* 的成员无论年龄大小, 均表现为不同程度的晶状体粉尘状混浊, 而携带野生型 *GJA3* 的成员未出现这种改变, 因此可以认为 *GJA3* 基因中的杂合突变 c. 427G>A 很可能是该家系的致病突变。

HSF4 是继 *CRYAA* 之后第 2 个被报道出可以导致人类显性和隐性白内障的基因, 其高度表达于晶状体细胞中, 在晶状体的形成和分化过程中起重要作用^[15]。Shi 等^[16]研究发现, *HSF4* 基因敲除小鼠出生早期即引起晶状体发育及晶状体纤维分化的异常, 在成年前出现白内障。Shi 等^[17]对上海地区 150 例单纯年龄相关性白内障患者的 *HSF4* 基因进行测序, 共发现 7 个突变位点, 提示 *HSF4* 基因突变在人群中较常见且与年龄相关性白内障发病存在一定关系。目前认为 *HSF4* 基因主要参与热休克元件结合来调控热休克蛋白基因的表达, 也可通过调控 γ S-crystallin 和 *BFSPI-2* 的表达参与晶状体发育过程, 其突变可能会抑制 DNA 自身的损伤修复, 影响 DNA 结合域的功能及晶状体上皮细胞的去核化过程^[18-20]。然而, *HSF4* 调控晶状体发育的机制尚不明确, 其突变的致病机制也有待进一步探讨。本研究中测得的 1325-1G>T 突变在 EXAC(东亚)中分布频率为 0.001 08, 略高于中国先天性白内障的发病率^[1]。然而, 该突变位于经典的剪接受体位点, 可能引起外显子 15 转录的跳读进而

导致 mRNA 剪接异常, HSF 及 MaxEntScan 均提示该突变对 mRNA 的剪接有较大影响, 且 EXAC 提示该位点高度保守, 推测分布频率与发病率之间的差别可能与地域因素和发病率的统计误差有关。

根据 DNA 测序结果和家系遗传特点, *GJA3* (c. 427G>A) 和 *HSF4* (c. 1325-1G>T) 突变由 II 5 遗传给儿子 III 8, 却没有遗传给女儿, 且因 I 2 已去世, 不能确认突变 *HSF4* (1325-1G>T) 是否遗传自 I 2, 也无法直接观察单独自然 *HSF4* (1325-1G>T) 突变会对个体产生何种影响, 因此该突变的具体致病机制需进行 RNA 逆转录及动物模型进一步验证, 以明确其对 mRNA 剪接、转录因子的合成与分泌以及晶状体透明程度的影响。从临床表型上看, 同时具有 c. 427G>A (*GJA3*) 和 1325-1G>T (*HSF4*) 突变的 II 5 和 III 8, 青年时均视力较差, 戴镜矫正无助, 相对于同代年龄相近的家系患病成员不仅表现为白内障进展速度较快, 晶状体混浊明显较重, 且较早出现晶状体胚胎核的致密混浊, 对视力影响较大。II 5 于 46 岁接受右眼白内障手术治疗, 术后裸眼视力为 0.8, III 8 于 19 岁接受双眼白内障手术, 术后双眼裸眼视力均为 1.0。该家系成员居住集中, 未发现 II 5 和 III 8 有特别的生活习惯, 从事工种亦不会导致白内障发展, 且该突变位于经典剪接位点, 多种软件预测该突变对 mRNA 剪接有较大影响, 因此推测 1325-1G>T 尽管不是该家系的致病突变, 但很可能是导致 II 5 和 III 8 白内障进展较快及晶状体混浊形态改变的主要原因。

综上所述, 本研究在中国先天性粉尘状白内障一家系中发现 *GJA3* (c. 427G>A) 和 *HSF4* (1325-1G>T) 2 个突变, 其中前者为该家系的致病突变, 而后者可能改变了家系中 2 例患者晶状体混浊的形态, 加快白内障发展速度, 但仍需要进一步研究证实。该研究充分体现先天性白内障的遗传异质性, 进一步支持了 *GJA3* 基因和 *HSF4* 基因位点突变对先天性白内障的致病性。由于先天性白内障疾病发病机制复杂, 未来需要作进一步研究以深入了解可导致和影响晶状体混浊的其他因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 何守志. 晶状体病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-76.
- [2] Francis PJ, Moore AT. Genetics of childhood cataract [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2004, 15(1): 10-15.
- [3] Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract [J]. Arq Bras Oftalmol, 2011, 74(2): 136-142.
- [4] Ma AS, Grigg JR, Ho G, et al. Sporadic and familial congenital cataracts: mutational spectrum and new diagnoses using next-generation sequencing [J]. Hum Mutat, 2016, 37(4): 371-384. DOI: 10.1002/humu.22948.
- [5] Chen C, Sun Q, Gu M, et al. A novel Cx50 (GJA8) p. H277Y mutation associated with autosomal dominant congenital cataract identified with targeted next-generation sequencing [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(6): 915-924. DOI: 10.1007/s00417-015-3019-x.
- [6] 刘宇莹, 万文萃, 杨鸽, 等. 全外显子组测序法对一中国常染色体显性遗传先天性白内障家系 *GJA3* 基因突变位点的分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(10): 916-919. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.011.
- [7] Liu YY, Wan WC, Yang G, et al. Analysis of *GJA3* mutation associated with a Chinese family with autosomal dominant congenital cataract by whole-exome sequencing [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(10): 916-919. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.011.
- [8] Hejtmanek JF. Congenital cataracts and their molecular genetics [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 134-149. DOI: 10.1016/j.semcdb.2007.10.003.
- [9] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [10] Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens [J]. Physiol Rev, 1997, 77(1): 21-50. DOI: 10.1152/physrev.1997.77.1.21.
- [11] 翟黎, 何守志. 间隙连接与先天性白内障 [J]. 中华实验眼科杂志, 2001, 19(5): 470-473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2001.05.027.
- [12] Zhai L, He SZ. Connexin intercellular communication and congenital cataract [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2001, 19(5): 470-473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2001.05.027.
- [13] Ren Q, Riquelme MA, Xu J, et al. Cataract-causing mutation of human connexin 46 impairs gap junction, but increases hemichannel function and cell death [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(9): e74732 [2019-02-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019978>. DOI: 10.1371/journal.pone.0074732.
- [14] Zhang L, Qu X, Su S, et al. A novel mutation in *GJA3* associated with congenital Coppock-like cataract in a large Chinese family [J]. Mol Vis, 2012, 18: 2114-2118.
- [15] Rosen E. Coppock cataract and cataracta pulverulenta centralis [J]. Br J Ophthalmol, 1945, 29: 641-644.
- [16] Jiang JX. Gap junctions or hemichannel-dependent and independent roles of connexins in cataractogenesis and lens development [J]. Curr Mol Med, 2010, 10(9): 851-863.
- [17] Min JN, Zhang Y, Moskopidhis D, et al. Unique contribution of heat shock transcription factor 4 in ocular lens development and fiber cell differentiation [J]. Genesis, 2004, 40(4): 205-217. DOI: 10.1002/gene.20087.
- [18] Shi X, Cui B, Wang Z, et al. Removal of Hsf4 leads to cataract development in mice through down-regulation of gamma S-crystallin and Bfsp expression [J/OL]. BMC Mol Biol, 2009, 10: 10 [2019-02-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224648>. DOI: 10.1186/1471-2199-10-10.
- [19] Shi Y, Shi X, Jin Y, et al. Mutation screening of *HSF4* in 150 age-related cataract patients [J]. Mol Vis, 2008, 14: 1850-1855.
- [20] Cui X, Zhang J, Du R, et al. *HSF4* is involved in DNA damage repair through regulation of Rad51 [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(8): 1308-1315. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.05.005.
- [21] Cui X, Wang L, Zhang J, et al. *HSF4* regulates DLAD expression and promotes lens de-nucleation [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(8): 1167-1172. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.03.007.
- [22] Enoki Y, Mukoda Y, Furutani C, et al. DNA-binding and transcriptional activities of human *HSF4* containing mutations that associate with congenital and age-related cataracts [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(9): 749-753. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.06.001.

(收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-08-09)

(本文编辑: 张宇)