

· 临床研究 ·

玻璃体淀粉样变性患者 *TTR* 基因突变特点及临床特征

张晓慧 许可 项晓琳 谢玥 李杨

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室 100005

通信作者:李杨, Email: yanglibio@aliyun.com

【摘要】 **目的** 分析携带甲状腺素转运蛋白(*TTR*)基因突变的玻璃体淀粉样变性患者基因突变特点及临床特征。**方法** 纳入 2011 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于北京同仁医院的可疑玻璃体淀粉样变性患者 10 例,对患者及家属进行眼科和全身体检。抽取患者及家属外周静脉血各 4 ml,提取全基因组 DNA,用 PCR 扩增 *TTR* 基因的 4 个外显子,扩增产物纯化后进行 Sanger 测序。利用在线分析软件对可疑基因变异致病性进行预测,并在正常人数据库中查看可疑基因变异的等位基因频率。利用 Sanger 测序对家系成员进行共分离分析。将 5 例患者玻璃体切割术中采集的玻璃体标本进行苏木精-伊红染色及刚果红染色,在显微镜下观察。**结果** 在 8 例患者中发现 6 种已知 *TTR* 基因杂合错义突变:p. V30A、p. K35N、p. L55R、p. Y69H、p. G83R 和 p. Y114C,分别位于蛋白 β 折叠股及 β 发卡区结构域。8 例患者平均发病年龄(41.9 \pm 8.9)岁,所有患者玻璃体内可见致密灰白团块状或条索状混浊。5 例患者玻璃体标本涂片苏木精-伊红染色提示絮状染料无结构物质,1 例患者刚果红染色阳性。8 例患者中,6 例合并外周神经系统、自主神经系统或听力异常。**结论** β 折叠股 C 是 *TTR* 基因常见突变所在蛋白区域,p. G83R 突变是中国人玻璃体淀粉样变性的突变热点,*TTR* 基因检测可用于玻璃体淀粉样变性与其他原因导致玻璃体混浊的鉴别诊断。

【关键词】 家族性淀粉样多发性神经病变; 甲状腺素转运蛋白基因; 基因突变; 玻璃体淀粉样变性

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC0905200)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190419-00192

TTR mutations and clinical characteristics of vitreous amyloidosis patients

Zhang Xiaohui, Xu Ke, Xu Xiaolin, Xie Yue, Li Yang

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Laboratory, Beijing 100005, China

Corresponding author: Li Yang, Email: yanglibio@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the transthyretin (*TTR*) mutations and clinical characteristics of patients with vitreous amyloidosis. **Methods** Ten cases of suspected vitreous amyloidosis were recruited in Beijing Tongren Hospital from January 2011 to December 2018. The patients and their relatives underwent detailed ophthalmologic examination. Genomic DNA was extracted from 4 ml peripheral blood samples of patients and their available family members. The four exons of *TTR* were amplified by PCR, followed by Sanger sequencing. The pathogenicity of gene variants were predicted by Polyphen2, MutationTaster, SIFT, and PMut. The allele frequency of gene variants was searched in the 1000 Genome, EVS, and ExAC database. Co-segregation analysis was performed in available family members. The vitreous specimen of 5 patients obtained during vitrectomy was stained with hematoxylin and eosin and Congo red. Written informed consent was obtained from each subject prior to entering the study cohort. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital (No. TRECKY2017-08).

Results Six reported missense mutations of the *TTR* gene, p. V30A, p. K35N, p. L55R, p. Y69H, p. G83R, and p. Y114C, were identified in 8 patients. The mutations were located in the beta-strand and beta-hairpin domain of *TTR*. The average onset age of 8 patients was (41.9 \pm 8.9) years. All patients showed dense grayish white cord or agglomerate opacity in the vitreous. Hematoxylin and eosin staining of vitreous specimens in 5 patients showed no structural substance. Congo red staining was positive in one patient. Six of 8 patients showed combined hearing system, autonomic nervous system or peripheral nervous system abnormalities. **Conclusions** The β -strand C is the protein region where common *TTR* mutations are located. The p. G83R mutation of *TTR* gene is a mutation hotspot in Chinese patients with vitreous amyloidosis. Mutation screening of the *TTR* gene can be used to distinguish vitreous amyloidosis from other causes of vitreous opacity.

【Key words】 Familial amyloid polyneuropathies; *Transthyretin* gene; Mutation; Vitreous amyloidosis

Fund Program: National Key Research and Development Plan of China (2016YFC0905200)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190419-00192

家族性淀粉样多发神经病变 (familial amyloid polyneuropathy, FAP) 是一组罕见的由淀粉样蛋白在组织中异常沉积引起的疾病, 淀粉样病变通常累及外周神经系统、自主神经系统、心肌、胃肠道和玻璃体。目前全球有 5 000~10 000 例 FAP 患者, 主要分布于欧洲和日本^[1]。FAP 为常染色体显性遗传, 具有遗传异质性和外显不全特点。目前已发现 3 个 FAP 致病基因, 分别是甲状腺素转运蛋白 (transthyretin, *TTR*) 基因、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, *APOA1*) 基因和凝溶胶蛋白基因。其中, 由 *TTR* 基因突变导致的 FAP 在临床中常见, 患者主要表现为感觉-运动多发神经病变、自主神经病变、心律失常和玻璃体淀粉样变性。由于外显不全, 患者可仅表现为玻璃体混浊而首诊于眼科, 不合并其他眼外症状^[2-5], 而且有些携带 *TTR* 基因突变的患者家属并没有 FAP 临床表现, 因此在临床中容易漏诊。由 *APOA1* 基因突变导致的 FAP 以肾脏、肝脏及胃肠道功能障碍为主要表现, 很少出现外周神经系统病变, 而凝溶胶蛋白基因突变引起的 FAP 则主要表现为角膜格子状变性、颅神经病变和皮肤松弛三联征。玻璃体淀粉样变性在 FAP 中的发生率约为 35%^[6], 临床上以晶状体伪足、玻璃棉样玻璃体外观和视网膜血管周围灰白色物质沉着为特征。目前仅发现 *TTR* 基因突变可导致玻璃体淀粉样变性。*TTR* 基因位于 18q11.2, 全长 6 954 个碱基, 包括 4 个外显子, 编码由 20 个氨基酸组成的信号肽和 127 个氨基酸组成的 *TTR* 蛋白。*TTR* 蛋白最早被称为前白蛋白, 90% 由肝脏合成, 10% 由脑脉络丛和视网膜色素上皮细胞合成, 以可溶性四聚体形式在体内循环, 主要负责转运甲状腺素和饱和视黄醇结合蛋白^[7-8]。*TTR* 基因突变会破坏蛋白四聚体的稳定性, 导致可溶性四聚体解离为不溶的蛋白单体并沉积在全身组织中引起淀粉样变性。人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database, HGMD) 中已报道 130 种 *TTR* 基因突变, 其中 127 种为错义突变, 3 种为小的插入或缺失突变。目前在中国患者中发现 16 种 *TTR* 基因突变^[2-5, 9-19], 尚未发现明确的基因型和表型之间对应关系。本研究中对 10 例可疑玻璃体淀粉样变性患者的 *TTR* 基因进行 Sanger 测序分析, 并对患者的眼部和全身临床特征进行详细分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2011 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于北京同仁医院的 10 例疑似玻璃体淀粉样变性患者进行详细问

诊, 并进行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜、直接检眼镜、彩色眼底照相、光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和四肢痛温觉检查, 5 例患者行非接触眼压测量, 6 例患者行眼 B 型超声检查, 5 例患者行纯音测听检查。玻璃体淀粉样变性诊断标准^[20]: (1) 玻璃体内有大量灰白色致密玻璃棉样混浊或视网膜血管周围有灰白色沉积物; (2) 伴或不伴四肢感觉-运动多发神经病变 (针刺麻木感, 痛觉、温觉减退, 乏力或肌肉萎缩); (3) 伴或不伴自主神经功能病变 (直立性低血压、便秘/腹泻交替、排尿困难或男性勃起功能障碍); (4) 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查无荧光素渗漏或荧光素积存; (5) OCT 检查无黄斑水肿。排除标准: (1) 既往有葡萄膜炎病史者; (2) 有葡萄膜炎特征 (角膜后沉着物、前房细胞、前房闪辉、瞳孔粘连或玻璃体内细胞) 者; (3) FFA 检查有荧光素渗漏或积存者; (4) OCT 检查黄斑水肿者。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理学委员会批准 (批文号: TRECKY2017-08), 受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 在获得知情同意后, 采集患者及部分家属共 18 例外周静脉血各 4 ml。按照全血 DNA 提取试剂盒 (北京威格拉斯生物科技有限公司) 说明书, 从外周血中提取全基因组 DNA, 测定浓度后将 DNA 样本置于 -20 °C 冰箱保存。

1.2.2 PCR-Sanger 测序 根据文献 [9] 中的序列合成引物, PCR 扩增所有患者 *TTR* 基因 4 个外显子和外显子内含子交界区。PCR 体系为 20 μ l, 包括 2 倍 PCR 预混液 10 μ l, 基因组 DNA 500 ng, 上、下游引物 (浓度 10 μ mol/L) 各 0.5 μ l, 双蒸水补足到 20 μ l。PCR 条件如下: 95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 30 s, 56 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共 35 个循环; 72 °C 后延伸 10 min。PCR 产物纯化后用 ABI Prisms 310 测序仪进行 DNA 双向测序, 测序结果与美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 数据库中 *TTR* 基因的基因组序列 (NM_000371) 进行比对。

1.2.3 基因变异致病性分析 对发现的疑似基因变异, 在 HGMD 中查看是否为已报道致病突变。如果是未报道过的新变异, 则在 Polyphen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、MutationTaster (<http://mutationtaster.org/>)、SIFT (http://sift.jcvi.org/www/SIFT_chr_coords_submit.html)、PMut (<http://mmb2.pcb.ub.es:8080/PMut/>) 和 GERP++ ([中华医学会杂志社 中华实验眼科杂志](http://</p></div><div data-bbox=)

wannovar. wglab. org/) 网站上预测变异对蛋白功能的影响,并在 1000 Genome (<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。利用 Sanger 测序在患者家属中进行共分离分析。

1.2.4 玻璃体标本的组织病理学检查 将玻璃体切割术中所取玻璃体标本涂片后用质量分数 4% 多聚甲醛进行固定,然后进行苏木精-伊红染色和刚果红染色。用 Mayer 苏木素染细胞核,无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片后置于显微镜下观察。

2 结果

2.1 TTR 基因突变

通过 PCR-Sanger 测序,在 8 例患者中发现 6 种已知 TTR 基因杂合错义突变:c. 149T>C (p. V30A)、c. 165G>C (p. K35N)、c. 224T>G (p. L55R)、c. 265T>C (p. Y69H)、c. 307G>C (p. G83R) 和 c. 401A>G (p. Y114C),其中 2 例携带 p. G83R 突变,2 例携带 p. Y114C 突变。6 种突变分别位于 TTR 蛋白 β 折叠

股 C、B、E 及 β 发卡区 3、4 结构域(表 1)。

2.2 携带 TTR 基因突变患者临床特征

8 例患者均为汉族,其中男 4 例,女 4 例;发病年龄为 25~57 岁,平均(41.9±8.9)岁;4 例患者有常染色体显性遗传家族史(表 1)。所有患者表现为单眼或双眼眼前黑影飘动伴进行性视力下降。眼科检查发现患者 BCVA 为手动/眼前~0.6,玻璃体内有致密灰白色条索状或团块状混浊,部分玻璃体切割术后患者黄斑区有灰白色物质附着(图 1)。OCT 检查发现黄斑区视网膜上方有高反光物质与视网膜紧密相连,眼 B 型超声检查发现玻璃体内有点状、条带状或团块状弱回声。5 例患者行玻璃体切割手术,玻璃体标本涂片苏木精-伊红染色见絮状粉染无结构物质,其中例 1 患者玻璃体标本刚果红染色阳性,后行青光眼小梁切割术和心肌组织活检术,结膜筋膜组织和心肌组织刚果红染色均阳性。8 例患者中,3 例合并青光眼,6 例合并皮肤、听力、外周神经系统或自主神经系统异常,表现为皮肤异常色素沉着、神经性耳聋、下肢感觉异常及乏力、劳累后心悸、心律失常、便秘/腹泻交替、排尿困难或男性勃起功能障碍(表 1)。

表 1 8 例玻璃体淀粉样变性患者临床特征和 TTR 基因突变
Table 1 Clinical features and TTR gene mutation in 8 patients with vitreous amyloidosis

| ID | 性别 | 发病年龄(岁) | 家族史 | BCVA | 眼压(mmHg) | 玻璃体混浊 | 青光眼 | 眼 B 型超声 | 玻璃体病理 | 其他系统异常 | TTR 基因突变 | 所在蛋白结构域 | 共分离 | 参考文献 |
|-----|----|---------|-----|--------------|---------------|-------|-----|-------------------|-----------|-------------------------------|------------------------|---------|-----|------|
| 例 1 | 女 | 45 | 有 | 0.6/ 0.3 | 20/21 | + | + | 点状及条带状弱回声,与后极部相连 | 淀粉样物质刚果红+ | 颈后皮肤色素沉着,神经性耳聋,下肢感觉异常及乏力,心律失常 | c. 149T>C, p. V30A | β 折叠股 C | 是 | [11] |
| 例 2 | 女 | 41 | 无 | 0.05/ 0.6 | 未做 | + | - | 点状及条带状弱回声,与后极部相连 | 淀粉样物质 | 无 | c. 165G>C, p. K35N | β 折叠股 C | 未做 | [5] |
| 例 3 | 男 | 25 | 有 | 0.01/ 0.2 | 未做 | + | - | 片状及团块状回声,与后极部不相连 | 未做 | 便秘/腹泻交替,排尿困难,勃起功能障碍 | c. 224T>G, p. L55R | β 折叠股 B | 未做 | [10] |
| 例 4 | 男 | 57 | 无 | 0.4/ 0.05 | 19.8/ 19.0 | + | + | 点状及条带状弱回声,与后极部相连 | 淀粉样物质 | 下肢皮肤色素沉着,神经性耳聋,下肢感觉异常 | c. 265T>C, p. Y69H | β 折叠股 E | 未做 | [24] |
| 例 5 | 女 | 46 | 有 | 0.6/ 手动 | 未做 | + | - | 未做 | 未做 | 无 | c. 307G>C, p. G83R | β 发卡区 3 | 是 | [2] |
| 例 6 | 男 | 41 | 无 | 0.02/ 0.1 | 未做 | + | + | 未做 | 未做 | 无 | c. 307G>C, p. G83R | β 发卡区 3 | 未做 | [2] |
| 例 7 | 男 | 40 | 有 | 0.03/ 0.2 | 7.8/ 7.5 | + | - | 未做 | 淀粉样物质 | 神经性耳聋,下肢感觉异常及乏力,血压低,劳累后心悸 | c. 401A>G, p. Y114C | β 发卡区 4 | 是 | [12] |
| 例 8 | 女 | 40 | 无 | 手动/ 0.6 | 15.2/ 12.1 | + | - | 弱点状及条带状回声,与后极部不相连 | 淀粉样物质 | 劳累后心悸 | c. 401A>G, p. Y114C | β 发卡区 4 | 未做 | [12] |

注:TTR:甲状腺素转运蛋白;BCVA:最佳矫正视力(1 mmHg=0.133 kPa)
Note:TTR:transthyretin;BCVA:best corrected visual acuity(1 mmHg=0.133 kPa)

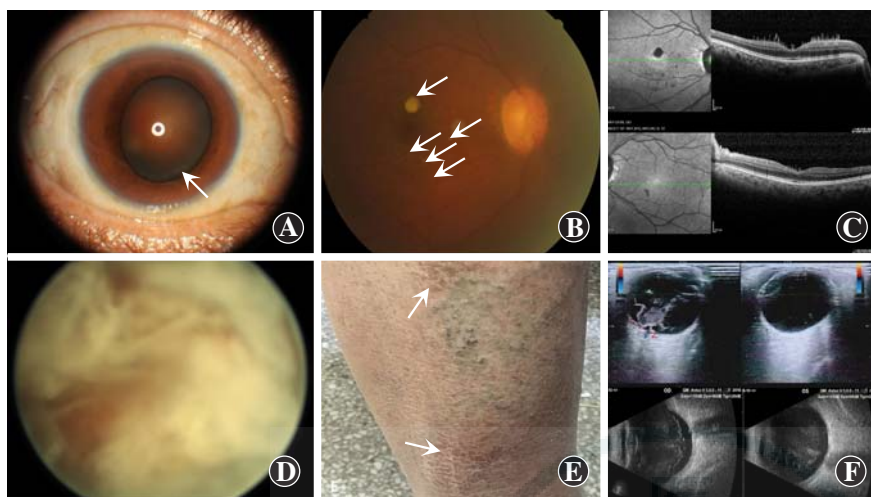


图 1 玻璃体淀粉样变性患者眼部和皮肤改变 A: 例 6 患者玻璃体切割术后右眼前节彩色照相 可见下方和鼻下方瞳孔缘处玻璃体内有灰白色条索状混浊(箭头) B: 例 6 患者玻璃体切割术后右眼彩色眼底照相 可见黄斑区残留致密灰白色点状和团块状混浊(箭头) C: 例 6 患者玻璃体切割术后双眼 OCT 图像 可见双眼黄斑区视网膜上有大量高反光物质沉着 D: 例 7 患者右眼前节彩色照相 可见玻璃体内致密灰白色团块状和条索状混浊,几乎完全遮挡眼底 E: 例 4 患者右下肢外观照 可见局部皮肤色素沉着(箭头) F: 例 2 患者(上方)和例 3 患者(下方)双眼 B 型超声图像 可见玻璃体内团块状及条带状回声,与/不与后极部球壁回声相连

Figure 1 Ophthalmic and dermal changes in patients with vitreous amyloidosis A: Color anterior segment photography of the right eye of case 6 after vitrectomy showed gray-white strip-like turbidity in the vitreous body (arrow) B: Color fundus photography of the right eye of case 6 after vitrectomy showed dense grayish white dots and clumps of turbidity in the macular area (arrow) C: Binocular OCT results of case 6 after vitrectomy showed many highly reflective substances on the retina of the macula in both eyes D: Color anterior segment photography of the right eye of case 7 showed dense grayish-white clumps in the vitreous body, almost covering the fundus completely E: Dermal appearance of the right lower limb of case 4 showed local skin pigmentation (arrow) F: Binocular B-mode ultrasound images of case 2 (top) and case 3 (bottom) showed massive and banded echoes in the vitreous body, with/without connecting to the echoes of the posterior pole

3 讨论

本研究在 8 例玻璃体淀粉样变性患者中发现 6 种 *TTR* 基因突变,其中 2 种位于 *TTR* 蛋白 β 折叠股 C 结构域。*TTR* 蛋白由 4 个单体构成,每个单体包括 8 个 β 折叠股(A-H)、4 个 β 发卡区(1-4)和 1 个 α 螺旋(H1)。 β 折叠股 C 位于蛋白第 28~36 位氨基酸, β 折叠股 C、B、E、F 和 D、A、G、H 分别组成蛋白单体内外 2 个 β 片层结构, β 发卡区主要负责维持蛋白四聚体结构的稳定性^[21]。综合本研究结果及既往研究结果^[2-5,9-18,21],目前在中国 41 例 FAP 先证者中共发现 18 种 *TTR* 基因突变,其中 8 种位于 β 折叠股 C 结构域,携带该区域基因突变的患者占有先证者的 36.6%,说明 β 折叠股 C 是中国人 *FAP* 基因突变热点区域。

本研究发现携带 p. G83R 和 p. Y114C 突变的患者占本组患者的 50%。目前国内已报道的 29 例玻璃体淀粉样变性先证者中,近 1/3 的患者携带该突变,说

明 p. G83R 是中国人玻璃体淀粉样变性常见的基因突变。本研究中携带 p. G83R 突变的 2 例患者仅表现为玻璃体混浊而不合并其他系统异常,与国内其他研究^[3,5,16-17]结果基本一致。本研究中携带 p. Y114C 突变的 2 例患者均合并劳累后心悸,其中 1 例患者还伴有神经性耳聋、外周神经系统异常和低血压。以上结果表明有些 *TTR* 基因突变引起的 FAP 具有共同的临床特征,随着研究病例数的增加有望能建立相应的基因型和表型关联。本研究患者中仅 1 例携带国外较常见的 p. V30A 突变,目前国内报道携带该突变的患者共 3 例^[10,12,22],说明中国人 *FAP* 基因突变谱与国外存在一定差异。p. V30M 是 *TTR* 基因的常见突变,在目前所有已报道 FAP 患者中,约 48.9% 的患者携带该突变^[23],其中以葡萄牙、巴西、瑞典和日本患者居多,国内仅报道过 3 例携带该突变患者^[12],在本研究患者中未发现该突变,一方面可能与本研究 FAP 患者例数较少有关,另一方面中国人 *FAP* 基因突变谱可能与国外存在一定差异。

本研究中青光眼发生率为 37.5% (3/8),3 例合并青光眼的患者病程为 5~11 年,5 例未发生青光眼的患者病程为 2~9 年。Liu 等^[17]在 1 个携带 p. G83R 突变的家系中发现 33% 的患者在发病后 6~10 年发生开角型青光眼,病程与本研究 3 例青光眼患者相似。因此,对携带 *TTR* 基因突变且病程在 5 年以上的患者需密切随访眼压和眼底变化。本研究的不足之处在于未对所有患者进行肌力检查、眼 B 型超声检查、纯音测听和心电图检查以明确病变部位。

本研究结果表明 β 折叠股 C 是 *TTR* 基因常见突变所在蛋白区域,p. G83R 突变是中国人玻璃体淀粉样变性的突变热点。对于确诊玻璃体淀粉样变性,*TTR* 基因检测较病理学检测更加简捷和敏感。*TTR* 基因检测可用于鉴别玻璃体淀粉样变性与其他原因导致的玻璃体混浊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张晓慧:实验操作、数据整理、论文撰写;许可、项晓琳、谢明:实验操作、数据分析;李杨:论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy [J]. *J Neurol*, 2014, 261(6): 1227-1233. DOI:10.1007/s00415-014-7373-0.
- [2] Shi Y, Li J, Hu J, et al. A new Arg54Gly transthyretin gene mutation associated with vitreous amyloidosis in Chinese [J]. *Eye Sci*, 2011, 26(4): 230-238. DOI:10.3969/j.issn.1000-4432.2011.04.010.
- [3] Zhang AM, Wang H, Sun P, et al. Mutation p. G83R in the transthyretin gene is associated with hereditary vitreous amyloidosis in Han Chinese families [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1631-1638.
- [4] 朱培冉, 吴秋月, 余毛毛, 等. 一汉族玻璃体淀粉样变性家系的 TTR 基因突变检测 [J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(3): 181-183. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2017.03.07.
Zhu PR, Wu QY, Yu MM, et al. Pathogenic gene mutation in a Han Chinese family with hereditary vitreous amyloidosis identified by Sanger sequencing [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2017, 35(3): 181-183. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2017.03.07.
- [5] 谢渊, 赵艳, 周建奖, 等. 一个遗传性玻璃体淀粉样变性家系 TTR 基因的突变检测 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(1): 13-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.01.004.
Xie Y, Zhao Y, Zhou JJ, et al. Identification of a TTR gene mutation in a family with hereditary vitreous amyloidosis [J]. *Chin J Med Genet*, 2012, 29(1): 13-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.01.004.
- [6] Koga T, Ando E, Hirata A, et al. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(2): 188-193. DOI:10.1016/s0002-9394(02)01838-x.
- [7] Schreiber G, Southwell BR, Richardson SJ. Hormone delivery systems to the brain-transthyretin [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1995, 103(2): 75-80. DOI:10.1055/s-0029-1211332.
- [8] Cavallaro T, Martone RL, Dwork AJ, et al. The retinal pigment epithelium is the unique site of transthyretin synthesis in the rat eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990, 31(3): 497-501.
- [9] Long D, Zeng J, Wu LQ, et al. Vitreous amyloidosis in two large mainland Chinese kindreds resulting from transthyretin variant Lys35Thr and Leu55Arg [J]. *Ophthalmic Genet*, 2012, 33(1): 28-33. DOI:10.3109/13816810.2011.599356.
- [10] Liu JY, Guo YJ, Zhou CK, et al. Clinical and histopathological features of familial amyloidotic polyneuropathy with transthyretin Val30Ala in a Chinese family [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1-2): 83-86. DOI:10.1016/j.jns.2011.02.005.
- [11] Zhang Y, Deng YL, Ma JF, et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis in a Chinese family with TTR Y114C mutation [J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(4): 187-193. DOI:10.1159/000321679.
- [12] Meng LC, Lyu H, Zhang W, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis in eight Chinese families [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(21): 2902-2905. DOI:10.4103/0366-6999.168048.
- [13] Chen H, Zhou X, Wang J, et al. Exome sequencing and gene prioritization correct misdiagnosis in a Chinese kindred with familial amyloid polyneuropathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26362 [2019-11-06]. <https://www.nature.com/articles/srep26362>. DOI: 10.1038/srep26362.
- [14] Liu G, Ni W, Wang H, et al. Clinical features of familial amyloid polyneuropathy carrying transthyretin mutations in four Chinese kindreds [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2017, 22(1): 19-26. DOI:10.1111/jns.12196.
- [15] Xu J, Yang M, Pan X, et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis with recurrent vomiting and renal insufficiency as the initial presentation: A case report [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e5737 [2019-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5348144/>. DOI:10.1097/MD.0000000000005737.
- [16] 徐江宁, 周青青, 杨正林, 等. 家族性玻璃体淀粉样变性一家系的临床特征及基因分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(5): 471-475. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.013.
Xu JN, Zhou QQ, Yang ZL, et al. Clinical characteristics and gene analysis of vitreous amyloidosis in a Chinese kindreds [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(5): 471-475. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.013.
- [17] Liu T, Zhang B, Jin X, et al. Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(1): 26-33. DOI:10.1038/eye.2013.217.
- [18] Zou X, Dong F, Zhang S, et al. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 110: 44-49. DOI:10.1016/j.exer.2013.02.005.
- [19] Liu YT, Lee YC, Yang CC, et al. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 267(1-2): 91-99. DOI:10.1016/j.jns.2007.10.011.
- [20] Venkatesh P, Selvan H, Singh SB, et al. Vitreous amyloidosis: Ocular, systemic, and genetic insights [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(7): 1014-1022. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.03.011.
- [21] Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(10): 1491-1521. DOI:10.1007/PL00000791.
- [22] Mak CM, Lam CW, Fan ST, et al. Genetics of familial amyloidotic polyneuropathy in a Hong Kong Chinese kindred [J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107(6): 419-422. DOI:10.1034/j.1600-0404.2003.00047.x.
- [23] Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases [J]. *Amyloid*, 2017, 24(sup1): 109-110. DOI:10.1080/13506129.2017.1292902.

(收稿日期:2020-04-19 修回日期:2020-06-11)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对稿件的学术要求

文稿须有较高的学术价值,具有创新性、科学性、导向性和实用性。文稿要求资料翔实、实事求是、立论新颖、方法学正确、论据充分、图表恰当、结果客观、结论可靠、论述严谨、符合逻辑、层次清晰、数据准确、语句通顺。

(本刊编辑部)