

LRP5 基因一个新的突变位点相关的家族性渗出性玻璃体视网膜病变

覃亚周¹ 樊小娟¹ 刘静² 李晶明¹

¹西安交通大学第一附属医院眼科 710061; ²西安市第四医院眼科 710004

通信作者:李晶明, Email:jingming_li@xjtufh.edu.cn

【摘要】 目的 分析家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)一家系的临床表型和基因突变特点。**方法** 采用家系调查研究方法,收集 2019 年 10 月于西安交通大学第一附属医院诊断为 FEVR 的 1 个汉族家系 2 代 3 名成员。对患者及其父母进行视力、眼压、裂隙灯显微镜和广角荧光素眼底血管造影(FFA)检查,采集 3 名成员外周血送检,应用高通量测序法筛选致病基因,针对检测出的变异位点进行 Sanger 测序验证,根据美国医学遗传学协会(ACMG)指南和 Mutation Taster、Polyphen-2、PROVEN 及 REVEL 软件对新发现的变异位点进行致病性分析。**结果** 先证者,男,27 岁,裸眼视力(UCVA)右眼 1.0,左眼 1.2,眼压正常,眼底检查可见双眼颞侧周边部视网膜血管迂曲扩张,FFA 示双眼周边视网膜血管扩张成毛刷样改变并有无灌注区形成。先证者母亲 51 岁,最佳矫正视力(BCVA)双眼均为 1.0,眼底检查可见左眼颞侧周边视网膜血管迂曲,FFA 示左眼颞侧周边视网膜末梢血管荧光素渗漏。先证者父亲 56 岁,BCVA 双眼均为 1.0,眼底可见视盘周围萎缩环及豹纹状眼底,FFA 未见眼底血管有明显荧光素渗漏。基因检测结果显示 LRP5 基因 c.4110T>G (p. Cys1370Trp)和 FSCN2 基因 c.1495G>A (p. Gly499Ser) 2 个新的突变位点。根据 ACMG 指南,c.4110T>G 为临床意义未明的变异,Mutation Taster、Polyphen-2、PROVEN 及 REVEL 软件预测该变异会对基因或基因产物造成有害影响,REVEL 评分为 0.93,可能为致病变异。**结论** LRP5 基因 c.4110T>G (p. Cys1370Trp)可能是引起 FEVR 的 1 个新的突变位点,丰富了 LRP5 基因的突变谱。

【关键词】 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 基因突变; LRP5 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960177、81741058); 陕西省青年科技新星基金项目(2016KJXX-12)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200218-00075

A novel mutation of LRP5 gene in familial exudative vitreoretinopathy

Qin Yazhou¹, Fan Xiaojuan¹, Liu Jing², Li Jingming¹

¹Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ²Department of Ophthalmology, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Li Jingming, Email:jingming_li@xjtufh.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical and genetic mutation characteristics of a pedigree with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) associated with a LRP5 gene mutation. **Methods** A pedigree investigation was performed in a two-generation Chinese Han family with FEVR, which was diagnosed in The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. Three family members, the proband and his parents, underwent ophthalmic examination, including visual acuity, intraocular pressure, slit-lamp microscopy, funduscopy and wild-field fundus fluorescein angiography (FFA), to clinically characterize the FEVR phenotype. Peripheral blood of the families were collected for high-throughput sequencing and bioinformatics analysis to identify the pathogenic gene. Sanger sequencing verification was conducted for the detected mutation. The pathogenicity of identified mutations was analyzed according to the guidelines of the American Association of Medical Genetics (ACMG) with software such as Mutation Taster, Polyphen-2, PROVEN and REVEL. This study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (No. 2017-740). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The proband was a 27-year-old male. Uncorrected visual acuity (UCVA) was 1.0 for his right eye and 1.2 for his left eye. Funduscopy showed vascular

tortuosity and vasodilation in the temporal peripheral retina of both eyes. FFA indicated that hairbrush-like vasculature and non-perfusion lesion in peripheral retina. The best-corrected visual acuity (BCVA) of the proband's mother, a 51-year old female, was 1.0 for the both eyes. Temporal retinal vascular tortuosity in her left eye was found with fluorescein leakage detected by FFA. The BCVA of the proband's father, a 56-year-old male, was 1.0 for both eyes. Leopard fundus and optic disc atrophy were visible. FFA result was normal. The result of genetic test showed that there were two novel gene mutations in the family with *LRP5* gene c.4110T>G (p. Cys1370Trp) and *FSCN2* gene c.1495G>A (p. Gly499Ser). According to guidelines of ACMG, *LRP5* c.4110T>G was a mutation with uncertain significance. Multiple software, such as MutationTaster, Polyphen-2, PROVEN and REVEL predicted that *LRP5* c.4110T>G mutation might cause detrimental effects on genes or gene products. REVEL scale was 0.93, which indicated that it might be a pathogenic variant. **Conclusions** *LRP5* gene c.4110T>G (p. Cys1370Trp) may be a novel mutation for FEVR, which enriches the mutation spectrum of *LRP5* gene.

[Key words] Familial exudative vitreoretinopathy; Gene mutation; *LRP5* gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81960177, 81741058); Young Talent Scholar Grant (2016KJXX-12)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200218-00075

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是一种视网膜血管生长和发育异常的遗传性疾病^[1]。FEVR 有多种遗传方式,包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 染色体连锁隐性遗传,遗传方式的不同与涉及的基因突变位点有关^[2]。目前已发现 6 个与 FEVR 相关的基因,包括卷曲蛋白-4 (frizzled-4, *FZD4*)、低密度脂蛋白受体相关蛋白-5 (low density lipoprotein receptor related protein-5, *LRP5*)、四次跨膜蛋白-12 (tetraspanin-12, *TSPAN12*)、Norrin 蛋白 (norrin disease protein, *NDP*)、锌指蛋白 408 (zinc finger protein 408, *ZNF408*) 和驱动蛋白家族成员 11 (kinesin family number, *KIF11*)^[3-8]。近期一项 34 个 FEVR 家系的队列研究发现,在父母均存在相关基因突变的情况下,突变基因以 *LRP5* 最为多见,高达 64.6%^[9]。部分 FEVR 患者早期无明显视力异常,常规眼科查体容易漏诊,随着分子生物学和遗传学的发展,基因检测逐渐成为此类疾病重要的筛检手段。本研究对 1 个存在 *LRP5* 基因变异的 FEVR 家系临床表型和基因突变特点进行分析,为 FEVR 的精准诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,纳入中国陕西省西安市 1 个汉族 FEVR 家系 2 代 3 名成员。先证者因 2017 年体检时发现眼底有异常改变,无自觉症状,就诊于西安市第四医院并诊断为 FEVR,并于 2019 年 10 月至西安交通大学第一附属医院眼科就诊行基因检测。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经西安交通大学第一附属医院

伦理委员会批准 (批文号:2017-740),所有家系成员均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 先证者及其父母均接受常规眼科检查,包括应用标准对数视力表 (苏州六六视觉科技股份有限公司) 检查视力、应用非接触式眼压计 (TX-20, 日本 Topcon 公司) 测量眼压,应用裂隙灯显微镜 (SL-1E, 日本 Topcon 公司) 及前置镜 (Digital Wild field, Volk) 行眼前节及眼底检查,使用超宽眼底视野扫描成像 (Daytona, 意大利 Optos 公司) 进行广角荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 以明确各家系成员的临床表型。

1.2.2 基因测序及遗传学分析 采集先证者及其父母外周血 5 ml,于北京中因科技有限公司进行眼科基因诊断芯片检测,该基因诊断芯片包括 76 种常见眼科遗传病的 441 个致病基因。提取受检者外周血中基因组 DNA,构建基因组文库,通过探针杂交捕获相关目的基因外显子及相邻内含子部分区域,应用 NovaSeq 6000 技术测序平台对富集的目的基因片段进行测序,采用 Sanger 测序对所报告 FEVR 相关的变异位点进行验证。根据美国医学遗传学协会 (American College of Medical Genetics, ACMG) 指南^[10],并采用 Mutation Taster、Polyphen-2、PROVEN 和 REVEL 软件对新发现的变异位点进行致病性分析。

2 结果

2.1 家系患者临床表型

该家系为常染色体显性或隐性遗传。先证者,男,27 岁,裸眼视力 (uncorrected visual acuity, UCVA) 右眼

1.0, 左眼 1.2, 眼压正常, 裂隙灯显微镜下检查眼底可见双眼颞侧周边部视网膜血管迂曲扩张, FFA 示双眼周边视网膜血管扩张成毛刷样改变并有无灌注区形成, 诊断为 FEVR, 行眼底激光光凝治疗。2019 年 10 月 FFA 检查可见双眼周边视网膜激光斑, 右眼颞侧仍可见少量荧光素渗漏灶(图 1)。

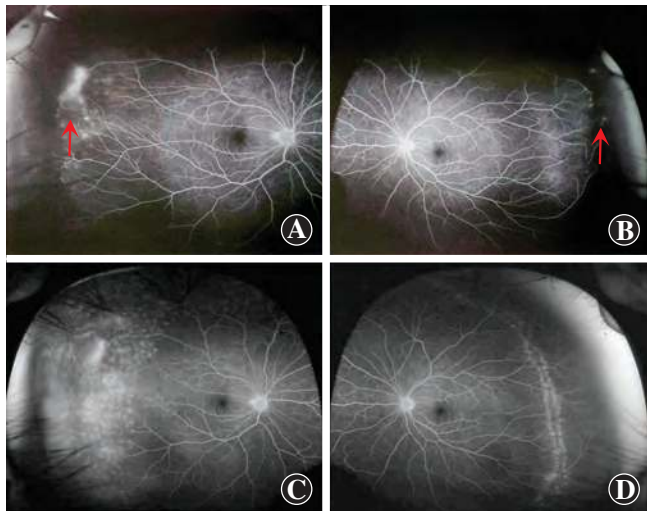


图 1 先证者广角 FFA 图像 A: 激光光凝治疗前右眼广角 FFA 图像 右眼颞侧周边部血管毛刷样改变, 可见荧光素渗漏(红色箭头) B: 激光光凝治疗前左眼广角 FFA 图像 左眼颞侧周边部可见少量荧光素渗漏(红色箭头) C: 激光光凝治疗后 2 年右眼广角 FFA 图像 右眼颞侧周边可见激光斑, 仍有少量荧光素渗漏 D: 激光光凝治疗后 2 年左眼广角 FFA 图像 左眼颞侧可见激光斑, 未见荧光素渗漏

Figure 1 Wild-field FFA images of the proband A: Wild-field FFA of the right eye before treatment Hairbrush-like vascular abnormality with fluorescein leakage (red arrow) was visible in temporal peripheral retina B: Wild-field FFA of the left eye before treatment A slight fluorescein leakage (red arrow) was visible in temporal peripheral retina C: Wild-field FFA of the right eye 2 years after laser coagulation Laser spots were visible and fluorescein leakage was decreased D: Wild-field fundus fluorescein angiography of the left eye 2 years after laser coagulation Laser spots were visible in peripheral retina and fluorescein leakage was not observed

先证者母亲 51 岁, 双眼 UCVA 均为 0.8, 双眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 均为 1.0, 眼压正常, 眼底检查可见左眼颞侧周边视网膜血管迂曲, 广角 FFA 检查示左眼颞侧周边视网膜末梢血管荧光素渗漏, 诊断为左眼视网膜周边血管异常。先证者父亲 56 岁, UCVA 右眼 0.08, 左眼 0.1, 双眼 BCVA 均为 1.0, 眼压正常, 眼底检查可见视盘周围萎缩环与豹纹状眼底, 广角 FFA 检查未见眼底血管有明显荧光素渗漏, 诊断为双眼高度近视眼底改变(图 2)。

2.2 家系基因检测结果及分析

基因检测结果显示, 先证者存在 2 个新发现的基因变异位点: *LRP5* 基因 c. 4110T>G (p. Cys1370Trp) 和

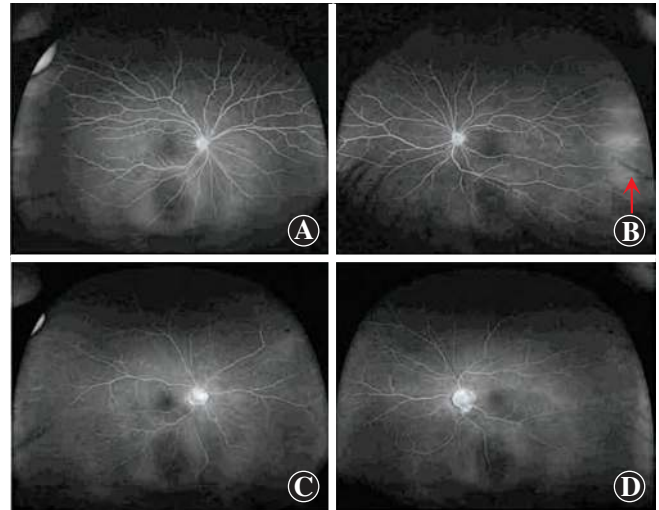


图 2 先证者父母 FFA 图像 A: 先证者母亲右眼广角 FFA 图像 未见荧光素渗漏 B: 先证者母亲左眼广角 FFA 图像 可见颞侧周边视网膜末梢血管荧光素渗漏(红色箭头) C: 先证者父亲右眼广角 FFA 图像 未见荧光素渗漏 D: 先证者父亲左眼广角 FFA 图像 未见荧光素渗漏

Figure 2 FFA images of the proband's parents A: Wild-field FFA of the right eye of the proband's mother Fluorescein leakage was not detected B: Wild-field FFA of the left eye of the proband's mother The vascular fluorescein leakage (red arrow) was visible at temporal peripheral retina C: Wild-field FFA of the right eye of the proband's father Fluorescein leakage was not observed D: Wild-field FFA of the left eye of the proband's father Fluorescein leakage was not observed

FSCN2 基因 c. 1495G>A (p. Gly499Ser) (表 1)。先证者母亲携带该 *LRP5* 基因突变位点, 先证者父亲未检测到以上变异位点。

p. Cys1370Trp 为 *LRP5* 基因所编码蛋白的第 1370 号氨基酸由半胱氨酸变为色氨酸。采用 Sanger 测序法对 *LRP5* 基因 c. 4110T>G 突变进行验证, 确认先证者此变异为杂合变异, 先证者母亲携带这一杂合变异, 父亲则不携带(图 3)。根据该家系临床表型与基因检测结果绘制家系图(图 4)。Genome Aggregation Database (gnomAD) 和 Exome Aggregation Consortium

表 1 基因突变检测结果
Table 1 Gene mutation detection results

基因名称	基因组位置	变异	纯合/杂合	ACMG 致病评级	遗传方式	变异来源	疾病
<i>LRP5</i>	chr11: 68204466;	NM_002335.4; exon19:c. 4110T>G	杂合	意义不明确的变异	AD/AR	母源	渗出性玻璃体视网膜病 4 型 (MIM:601813)
<i>FSCN2</i>	chr17: 79504050;	NM_001077182.3; exon5:c. 1495G>G>A	杂合	意义不明确的变异	未知	未知	视网膜色素变性 30 型 (MIM:607921)

注: AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传
Note: AD: autosomal dominant inheritance; AR: autosomal recessive inheritance

(ExAC) 等多个数据库均未检测到此变异,可作为 1 个中等致病性证据 (moderate evidence of pathogenicity, PM) 2。使用 MutationTaster、Polyphen-2、PROVEN 和 REVEL 软件对此变异进行蛋白质结构、功能和进化保守性预测: MutationTaster 预测该变异致病的概率为 0.999; Polyphen-2 评分为 0.999, 为很有可能致病的变异; PROVEN 预测得分为 -5.437, 低于 -2.5, 为有害变异; REVEL 评分为 0.93, 为有害变异。以上软件预测结果提供了 1 个此变异致病的支持证据 (supporting evidence of pathogenicity, PP) 3。另外, 患者的临床表型高度符合 FEVR, 也可作为 1 个支持证据 PP4。根据 ACMG 指南, PM2+PP3+PP4 仅能判断此 LRP5 基因变异位点为临床意义未明的变异。

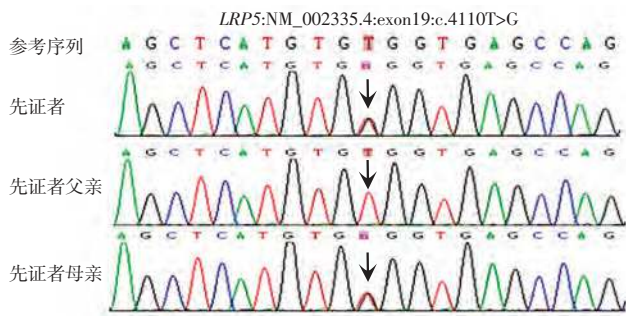


图 3 Sanger 测序验证图 先证者及其母亲携带 LRP5 基因 c.4110T>G, 黑色箭头示突变位点

Figure 3 Sanger sequencing results Mutation site (c.4110T>G) of LRP5 gene was detected in the proband and his mother, and black arrow indicated the mutation site

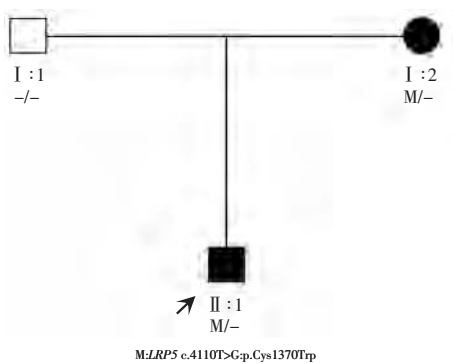


图 4 FEVR 患者家系图 □: 正常男性; ■: 患病男性; ●: 患病女性; ↗: 先证者

Figure 4 FEVR pedigree chart □: normal male; ■: sick male; ●: sick female; ↗: proband

另外, 仅先证者携带的 FSCN2 基因 c.1495G>A (p. Gly499Ser) 变异与视网膜色素变性相关, 与 FEVR 临床表型不符合, 仅 MutationTaster、Polyphen-2 及 PROVEN 预测为有害变异, 致病性证据不足。

3 讨论

本研究发现 LRP5 基因 1 个新的突变位点 c.4110T>G (p. Cys1370Trp), 虽然该变异目前被判定为临床意义未明, 鉴于该病表型与患者表型高度相符, 可认为该变异致病可能性大。该突变位点来自于先证者母亲, 若想进一步分析, 需明确先证者母亲表型, 对家族内其他人进行基因测序。但客观条件受限, 未能取得家族中其他成员配合, 故无法进行深入研究。

临床上约 50% 的 FEVR 患者由 Norrie/Wnt 信号通路相关的基因突变引起, 涵盖 FZD4、LRP5、TSPAN12 和 NDP^[11]。Wnt 信号通路参与调控细胞的增生、迁移和分化, 以及眼球的组织发育和血管形成过程^[12]。Norrie 通路与异常视网膜血管生成密切相关, 并与 Wnt 通路共同参与核转录调节因子 β-catenin 的激活, 从而调控特定组织器官中促进细胞增生和分化的靶基因的表达。FEVR 最常见的遗传方式是常染色体显性遗传, 与 FZD4 和 LRP5 基因突变有关。正常情况下, FZD4 和 LRP5 基因编码产物组成受体复合物, 并与 Wnt 或 Norrin 蛋白结合, 抑制细胞质内 β-catenin 的泛素-蛋白酶体途径降解, 使其在细胞质中积累并进入细胞核, 与细胞核内的 T 细胞因子或淋巴增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 作用, 促进目的基因的表达。当 Norrin 蛋白配体与 FZD4-LRP5 受体复合物结合时, 需要 TSPAN12 基因表达产物的参与, 促进复合物的多聚化。其中 Norrin 蛋白是 NDP 基因编码的一种富含半胱氨酸的分泌蛋白, 可与 FZD4 结合, 其结合的特异性和亲和力越高, Norrin 诱导 FZD4 和 LRP5 依赖的经典 Wnt 通路越高效。非经典途径还包括激活胞内信号与 FZD4 的结合, 但此途径不需要 LRP5 的参与。

本研究探讨的 LRP5 基因突变可引起 FEVR4 型, 目前 LRP5 基因突变引起的 FEVR 发病率约为 22%^[11], 已有三十余个突变位点被证实与 FEVR 相关。LRP5 蛋白是由 1 615 个氨基酸组成的单次跨膜蛋白, 末端序列与轴蛋白连接, 轴蛋白起支架作用并与糖原合成激酶-3、β-catenin 组成复合物, 促进 β-catenin 的磷酸化并进入细胞核与 TCF/LEF 作用。LRP5 除了在视网膜血管发育中具有重要作用外, 也可控制成骨细胞功能和骨的形成, 导致骨质疏松, 严重者可有骨折发生^[13]。因此对于由 LRP5 基因突变所导致的 FEVR 患者, 尤其是老年患者, 需密切关注骨密度。

先证者还携带 1 个 FSCN2 基因变异位点 c.1495G>A (p. Gly499Ser)。FSCN2 基因位于染色体

17q25,可在视网膜光感受器细胞中表达,诱导肌动蛋白交联,对维持光感受器的形态有着重要作用。*FSCN2* 基因变异引起视网膜色素变性 30 型。视网膜色素变性是一种遗传性的渐进性视网膜退化性疾病,主要由视网膜感光细胞和色素上皮细胞变性所致,以夜盲、进行性视野缩小、视力下降为主要表现,疾病晚期会出现中心视力丧失。该 *FSCN2* 基因突变遗传方式未知,还需要结合临床表型及家族史综合考虑。*FSCN2* 基因突变改变了肌动蛋白的聚合活动和感光细胞成束蛋白的活动,导致视网膜营养障碍,从而引发视网膜退化^[14]。先证者携带 *LRP5* 和 *FSCN2* 基因突变,其母亲只携带 *LRP5* 基因突变,先证者 FFA 示周边视网膜血管扩张成毛刷样改变并有无灌注区,而其母亲 FFA 仅表现为左眼颞侧周边视网膜末梢血管荧光素渗漏,先证者的眼底病变较其母亲更严重。*FSCN2* 基因是否也参与了 FEVR 的发病机制,*LRP5* 和 *FSCN2* 基因之间是否存在相互作用来共同影响 FEVR 患者的眼底表现,目前尚无相关研究。

FEVR 患者从无症状到全盲的过程具有高度多样性,即使是在同一家系内,各患者的临床表现和严重程度也可能各不相同。本例中先证者及其母亲均携带 *LRP5* 基因突变,先证者眼底表现典型,但是其母亲仅表现为轻度的视网膜周边血管渗漏,推测这一差异可能有以下原因:基因芯片检测具有局限性,先证者可能携带其他不在基因芯片检测范围内的致病基因;现有的基因测序技术不能发现基因大片段缺失和重复变异,亦不能完全发现基因位于内含子和非翻译区的变异;此外,重要信号通路的调控、表观遗传修饰和蛋白质的翻译后修饰在眼球的正常发育中也有着至关重要的作用。未来还需更深入的研究从分子水平上明确其发病机制。

早期诊断 FEVR 并制定合适的治疗方案是预防疾病进展和挽救患者视力的关键,以往通过 FFA 可以在早期观察眼底血管变化,从而提高诊断效率。随着现代分子生物学技术的发展,在基因水平对 FEVR 家系进行基因检测不仅对于疾病的诊断、发现新的治疗靶点具有十分重要的意义,也可为优生优育提供遗传学咨询。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gow J, Oliver GL. Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view[J]. Arch Ophthalmol, 1971, 86(2): 150-155. DOI: 10.1001/

archophth. 1971. 01000010152007.

- [2] de Crechio G, Simonelli F, Nunziata G, et al. Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy: evidence for genetic heterogeneity [J]. Clin Genet, 1998, 54(4): 315-320. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1998.5440409.x.
- [3] Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy [J]. Nat Genet, 2002, 32(2): 326-330. DOI: 10.1038/ng957.
- [4] Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, et al. Mutations in *LRP5* or *FZD4* underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q [J]. Am J Hum Genet, 2004, 74(4): 721-730. DOI: 10.1086/383202.
- [5] Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, et al. Mutations in *TSPAN12* cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy [J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(2): 248-253. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.012.
- [6] Fullwood P, Jones J, Bunday S, et al. X linked exudative vitreoretinopathy: clinical features and genetic linkage analysis [J]. Br J Ophthalmol, 1993, 77(3): 168-170. DOI: 10.1136/bjo.77.3.168.
- [7] Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. *ZNF408* is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(24): 9856-9861. DOI: 10.1073/pnas.1220864110.
- [8] Li JK, Fei P, Li Y, et al. Identification of novel *KIF11* mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and a phenotypic analysis [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 26564 [2020-01-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212378/. DOI: 10.1038/srep26564.
- [9] 陈春丽, 赵培泉, 李筱荣. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变 34 个家系的基因型与临床表型队列研究 [J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(3): 184-191. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20190729-00240. Chen CL, Zhao PQ, Li XR. Cohort study of genotype and clinical phenotype in 34 families with familial exudative vitreoretinopathy [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2020, 36(3): 184-191. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20190729-00240.
- [10] 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): 405-423. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [11] Seo SH, Yu YS, Park SW, et al. Molecular Characterization of *FZD4*, *LRP5*, and *TSPAN12* in familial exudative vitreoretinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5143-5151. DOI: 10.1167/iov.14-15680.
- [12] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016.
- [13] Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. *Lrp5* controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum [J]. Cell, 2008, 135(5): 825-837. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.059.
- [14] Wada Y, Abe T, Takeshita T, et al. Mutation of human retinal fascic gene (*FSCN2*) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(10): 2395-2400.

(收稿日期:2020-06-16 修回日期:2021-02-02)

(本文编辑:张宇 施晓萌)