

# 两个汉族家族性玻璃体淀粉样变性家系突变基因检测及临床表型分析

郑巍 李海波 张雪咏 周学智 陈媛媛 毛俊峰

中南大学湘雅医院眼科,长沙 410008

通信作者:毛俊峰,Email:mao\_junfeng@163.com

**【摘要】 目的** 探讨 2 个汉族家族性玻璃体淀粉样变性(FVA)家系的临床特征及其基因突变特点。

**方法** 采用家系调查研究,收集 2015 年 1 月至 2018 年 12 月于中南大学湘雅医院就诊的 2 个汉族淀粉样变性家系,对家系成员进行全身及眼科检查,抽取外周静脉血,进行 DNA 抽提、PCR 扩增、筛选及测序等检测转甲状腺素蛋白(*TTR*)基因。分别对 2 个家系的先证者行经睫状体平坦部标准三通道 23G 玻璃体切割术,术后对玻璃体标本行组织病理学检查。**结果** 家系 1 的 63 名成员中有 15 例出现双眼玻璃体混浊,平均发病年龄为(43.6±5.8)岁;全身检查未发现神经系统、心血管系统、肾脏、肝脏病变;先证者术中玻璃体黏稠,难以切净;玻璃体标本刚果红染色呈阳性;术后伴发开角型青光眼,基因检测发现 *TTR* 基因第 3 外显子 Gly83Arg 突变。家系 2 的 49 名成员中有 7 例出现双眼玻璃体混浊,平均发病年龄为(50.4±5.5)岁;其中 3 例患者出现四肢麻木、肌力下降症状。先证者术中见玻璃体松软易于切割,玻璃体标本刚果红染色呈阳性反应,基因检测发现 *TTR* 基因第 2 外显子 Ala36Pro 突变,未伴发青光眼。**结论** *TTR* 基因 Gly83Arg 或 Ala36Pro 突变可导致 FVA,2 个家系致病基因位点不同,其发病年龄、临床症状、并发其他系统疾病等临床表型也有所不同。

**【关键词】** 玻璃体淀粉样变性; 临床表型; 转甲状腺素蛋白; 基因突变; 汉族; 家系分析

**基金项目:** 湖南省卫计委项目(B20180915);长沙市自然科学基金项目(kq2014292)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190721-00318

## Genetic testing and clinical phenotypic analysis of familial vitreous amyloidosis in two Han Chinese families

Zheng Wei, Li Haibo, Zhang Xueyong, Zhou Xuezhi, Chen Yuanyuan, Mao Junfeng

Department of Ophthalmology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: Mao Junfeng, Email: mao\_junfeng@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical characteristics of two Han families with familial vitreous amyloidosis (FVA) and the gene mutation. **Methods** A pedigree investigation was performed. Two Han Chinese families with FVA treated in Xiangya Hospital of Central South University from January 2015 to December 2018 were collected. General examination and ophthalmic examination were performed among 112 members of the two families. Peripheral blood samples were collected from 32 family members (15 patients in MZ001 pedigree, 7 patients in MZ002 pedigree, and 5 persons with normal clinical phenotype from each pedigree) for DNA extraction, polymerase chain reaction (PCR) amplification, transthyretin (*TTR*) gene screening and sequencing. Vitreous biopsy following three-channel 23-gauge pars plana vitrectomy was performed on the two probands in the two families. Vitreous specimens were sent for pathological examination. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of Xiangya Hospital of Central South University (No. 201412463), and written informed consent was obtained from all subjects before any medical examination. **Results** In MZ001, there were 15 cases of the 63 members presented bilateral vitreous opacity at an average age of (43.6±5.8) years. No lesion was found in nervous system, cardiovascular system, kidney or liver in general inspection. The vitreous of the proband (III 13) was so sticky that could not be totally removed during vitrectomy. The vitreous specimen showed positive Congo red staining. III 13 had elevated intraocular pressure after vitrectomy and was diagnosed as open-angle glaucoma. Gene sequencing revealed Gly83Arg mutation in the exon 3 of *TTR* gene. In MZ002, 7 cases of 49 members had bilateral vitreous opacity at an average age of (50.4±5.5) years, among which, 3 cases appeared symptoms of limb numbness and decreased muscle strength. The vitreous body of the proband (II 11) in MZ002 pedigree was looser and easier to remove during vitrectomy than that of III 13 in MZ001 pedigree. Vitreous specimen of II 11 was

positive with Congo red staining. Gene sequencing revealed an Ala36Pro variant in the exon 3 of *TTR* gene.

**Conclusions** Gly83Arg or Ala36Pro mutation of *TTR* gene can cause FVA. Different mutations can lead to different clinical phenotypes such as age of onset, clinical symptoms and complications of other systems.

**[Key words]** Vitreous amyloidosis; Clinical phenotype; Transthyretin; Genetic mutation; Han nationality; Pedigree study

**Fund program:** Project of Health and Family Planning Commission of Hunan Province (B20180915); Changsha Municipal Natural Science Foundation (kq2014292)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190721-00318

家族性玻璃体淀粉样变性 (familial vitreous amyloidosis, FVA) 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,因淀粉样物质在玻璃体内的沉积而致病,可独立发病,也可同时累及全身多个器官和组织<sup>[1]</sup>,其发病与转甲状腺素蛋白 (transthyretin, *TTR*) 基因突变密切相关。*TTR* 主要由肝脏 (约占 90%)、脉络丛及视网膜色素上皮细胞合成,目前已报道的 *TTR* 基因致病性突变有 100 多种,存在一定的种族及地域差异性<sup>[2-4]</sup>。本研究收集并分析 2 个 FVA 家系的临床资料,以进一步探讨我国汉族人群玻璃体淀粉样变性的临床特征及基因突变位点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用家系调查研究,收集 2015 年 1 月至 2018 年 12 月于中南大学湘雅医院就诊的 2 个汉族玻璃体淀粉样变性家系。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经中南大学湘雅医院医学伦理委员会审核批准 (批文号:201412463)。所有受检者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 全身及眼部检查** 详细记录 2 个家系所有成员的病史和家族史,并进行全身体格检查、心电图、胸部正侧位片和眼部检查 (包括视力、裂隙灯显微镜、眼底、眼压、眼部 B 型超声检查)。

**1.2.2 基因测序** 采集家系 1 (湖南株洲, MZ001) 中 15 例患者 (男 9 例,女 6 例)、家系 2 (湖南常德, MZ002) 中 7 例患者 (男 2 例,女 5 例, 12 未纳入) 以及家系 1、家系 2 中各 5 名无临床症状者外周静脉全血各 5 ml,经乙二胺四乙酸抗凝,采用酚/氯仿法抽提 gDNA。采用 PCR 试剂盒 (上海生工生物技术有限公司) 在 ABI-2720 PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司) 上扩增 *TTR* 基因的 4 个外显子片段。gDNA 参考序列版本为 GRCh38/hg38 (2013 年 12 月发布),引物设计与合成均由上海生工生物技术有限公司完成,4 个外显子的 PCR 引物设计见表 1。将 PCR 扩增产物交由上海铂尚生物技术有限公司在 ABI-3730XL 型测序仪

(美国 ABI 公司) 上进行双向测序,测序结果采用 SeqMan 软件和 Chromas 软件进行分析,并将测序结果与野生型 *TTR* 基因完整序列的 4 个外显子进行比对。

表 1 *TTR* 基因外显子 1、2、3、4 的检测引物  
Table 1 Primers of *TTR* gene exons 1, 2, 3 and 4

引物名称	引物序列 (5'-3')	产物大小 (bp)
外显子 1	正向: AACGAATGTTCCGATGCTCT	354
	反向: GCAAAGCTGGAAGGAGTCAC	
外显子 2	正向: CGTTCCTGATAATGGGATCA	320
	反向: CTACCAAGTGAGGGGCAAAC	
外显子 3	正向: GTGTTAGTTGGTGGGGGTGT	272
	反向: GCCAAAAGCAAAAACCAAAA	
外显子 4-1	正向: TCTAAGGACTGTGCATGGTTCC	504
	反向: TTTGGAAGGGACAATAAGGGAA	
外显子 4-2	正向: GACGAGGATGGGATTTTCATGT	483
	反向: TACACCACTGCATTCTAGCCTG	

注: *TTR*: 转甲状腺素蛋白

Note: *TTR*: transthyretin

**1.2.3 玻璃体切割手术** MZ001 家系先证者 III 13 和 MZ002 家系先证者 II 11 均因玻璃体严重混浊行经睫状体平坦部 23G 玻璃体切割手术联合白内障超声乳化摘出联合人工晶状体植入术。行三通道玻璃体切割,术中人工诱导玻璃体后脱离,注入少量曲安奈德对玻璃体进行染色,顶压巩膜尽量切割周边部玻璃体,并仔细检查,未见视网膜裂孔,术中取玻璃体标本后送组织病理学检查,术毕灌注液填充玻璃体腔。

**1.2.4 玻璃体标本的组织病理学检查** 术中开放气体灌注维持眼压,从玻璃体切割管道中直接抽取病变玻璃体进行铺片、脱水固定。切片浸入质量分数 0.5% 刚果红染液 15 min,水洗后光学显微镜下观察,淀粉样变性组织呈红色阳性反应。

## 2 结果

### 2.1 2 个 FVA 家系成员的临床特征

2 个家系均符合常染色体显性遗传。MZ001 家系

4 代共 63 名家系成员,其中男 29 人,女 34 人;FVA 患者 15 例,均为双眼发病,发病率为 23.8%,发病年龄为 36~51 岁,平均(43.6±5.8)岁。MZ002 家系 4 代共 49 人,其中男 23 人,女 26 人;FVA 患者共 7 例,均双眼发病,发病率为 14.3%,发病年龄为 43~59 岁,平均(50.4±5.5)岁(图 1)。

2 个家系的 FVA 患者具有相似的眼部临床表现,双眼同时或先后发病,结膜、角膜、前房未见淀粉样物质沉积,房角镜检查各方向房角开放。晶状体后囊可见玻璃体混浊物黏附,呈足盘样。玻璃体内可见大量白色颗粒样混浊物,飘动如棉纱样,玻璃体混浊的严重程度随发病时间延长而加重,严重者眼底结构模糊不清。B 型超声检查显示玻璃体中度混浊, MZ001 家系先证者 III 13 无玻璃体后脱离, MZ002 家系先证者 II 11 伴有扁平状玻璃体后脱离(图 2,3)。

MZ001 家系中患者均未发现伴有神经系统、心脏、肾脏、肝脏等全身其他器官系统疾病。MZ002 家系中,有 3 例患者出现不同程度的手足麻木症状,无腹泻、高血压或头晕等。MZ002 家系 II 3 患者因双眼玻璃体混浊曾先后 2 次在中南大学湘雅医院行玻璃体切割术,该患者去世时有四肢麻木、严重的肌力下降和肌肉萎缩症状。

2.2 FVA 患者的术中、术后临床表现和特征

MZ001 家系 III 13 患者术中发现玻璃体混浊黏稠、

致密,诱导玻璃体后脱离较困难,在赤道部附近,玻璃体与视网膜粘连紧密,玻璃体难以切割干净。MZ002 家系 II 11 患者玻璃体混浊较松软,术中易于诱导完全的玻璃体后脱离,并可将其周边玻璃体混浊彻底清除。玻璃体组织铺片刚果红染色结果显示,淀粉样物质呈红色阳性反应(图 2,3)。

MZ001 家系 III 13 患者术前眼压为 15 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 术后 6 个月眼压升高至 30 mmHg, 诊断为开角型青光眼, 酒石酸溴莫尼定滴眼液点眼后眼压可控制在正常范围, 术后 1 年复查发现玻璃体内再次出现白色颗粒样混浊。MZ002 家系 II 11 患者术前眼压为 16 mmHg, 术后眼压为 13 mmHg, 随访 2 年未见眼压升高及玻璃体混浊复发。

2.3 2 个 FVA 家系成员 TTR 基因序列变化

在 MZ001 家系的所有患者中, TTR 基因第 3 外显子第 83 位氨基酸发生突变, cDNA307 位的 G 峰下方出现 1 个 C 碱基套峰, 野生型无此套峰, 相应的密码子由 GGC 突变为 CGC(图 2), 即由甘氨酸突变为精氨酸(Gly83Arg)。

在 MZ002 家系的所有患者中, TTR 基因第 2 外显子第 36 位氨基酸发生突变, cDNA166 位的 G 峰出现 1 个 C 碱基套峰, 野生型无此套峰, 相应的密码子由 GCT 突变为 CCT(图 3), 即由丙氨酸突变为脯氨酸(Ala36Pro)。

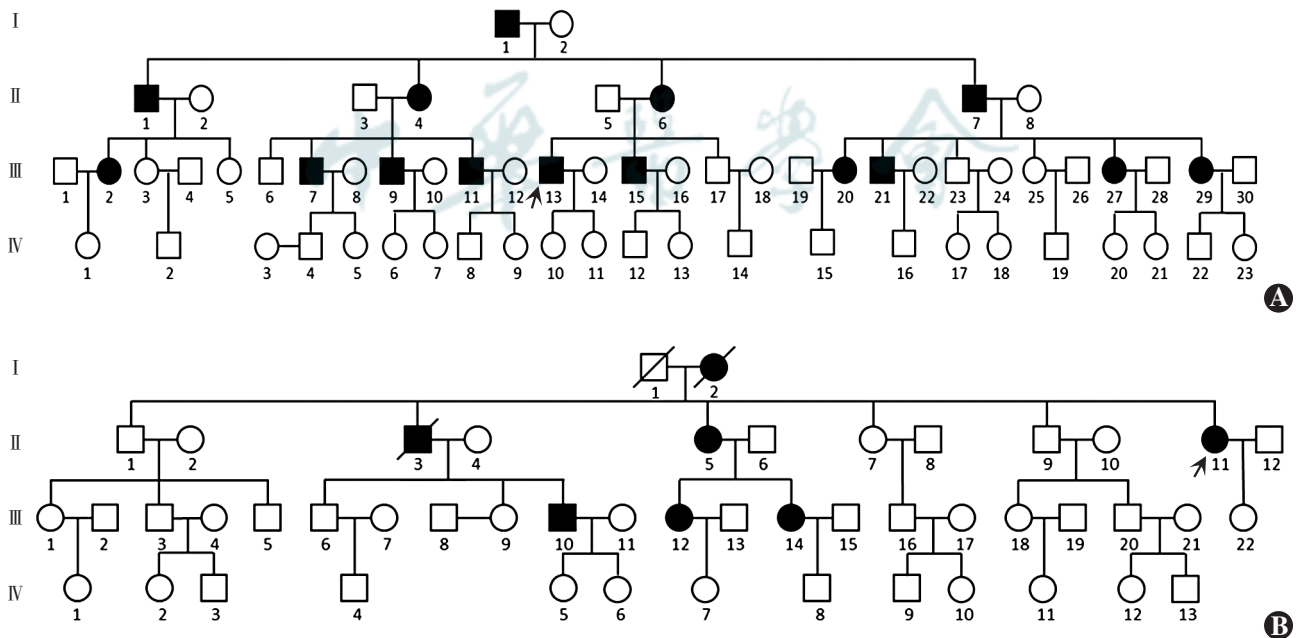
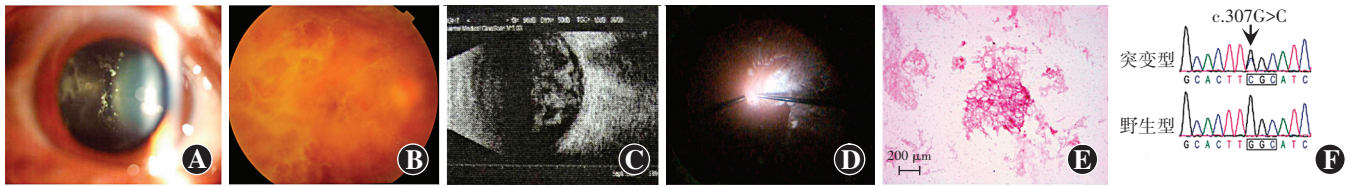


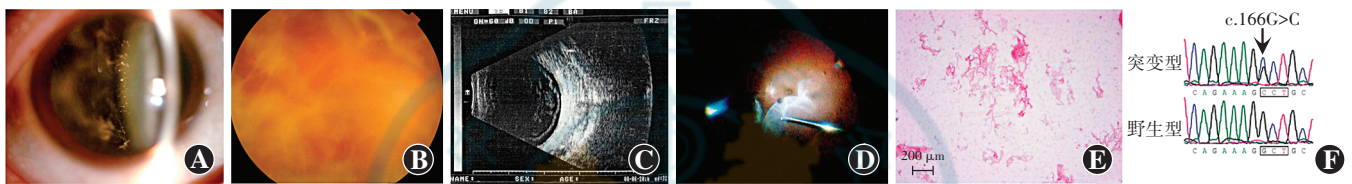
图 1 2 个 FVA 家系图 A: MZ001 家系 B: MZ002 家系 □: 健康男性; ○: 健康女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; /: 已故; ↗: 先证者  
 Figure 1 Pedigree map of MZ001 and MZ002 A: MZ001 pedigree B: MZ002 pedigree □: healthy male; ○: healthy female; ■: male patient; ●: female patient; /: deceased; ↗: the proband





**图 2 MZ001 家系先证者 III 13 眼部临床表现及基因测序结果** A:裂隙灯显微镜照相可见足盘样玻璃体混浊黏附于晶状体后囊 B:眼底照相可见玻璃体大量混浊物如棉纱样 C:B 型超声检查示玻璃体中度混浊,无玻璃体后脱离 D:玻璃体切割术中可见后极部覆盖曲安奈德染色的玻璃体 E:玻璃体组织病理学检查可见玻璃体组织淀粉样物质呈红色阳性反应(刚果红,标尺=200  $\mu\text{m}$ ) F:基因测序结果显示 *TTR* 基因第 83 位氨基酸出现杂合突变,由 GGC 突变为 CGC(箭头),由甘氨酸突变为精氨酸(Gly83Arg)

**Figure 2 Ocular clinical manifestations and gene sequencing of proband III 13 in MZ001 family** A: The pedal disc shaped deposits were attached to the posterior lens capsule by slit lamp microscopy B: Cotton wool-like deposits in the vitreous observed by fundus photography C: Moderate vitreous opacity with no posterior detachment was found by B-ultrasound D: During vitrectomy, the posterior pole of fundus was covered with triamcinolone stained vitreous E: The vitreous tissue collected during vitrectomy was with positive Congo red staining by histopathological examination (Congo red, bar=200  $\mu\text{m}$ ) F: Gene sequencing results of *TTR* showed a G to C transversion (arrow) resulting in the replacement of glycine-83 with arginine (Gly83Arg)



**图 3 MZ002 家系先证者 II 11 眼部临床表现及基因测序结果** A:裂隙灯显微镜照相示晶状体后囊白色足盘样混浊物附着 B:眼底照相可见玻璃体混浊呈棉纱样,眼底窥不清 C:B 型超声检查可见玻璃体中度混浊,伴部分玻璃体后脱离 D:玻璃体切割术中可见容易诱导玻璃体后脱离,周边玻璃体松软 E:玻璃体组织病理学检查可见淀粉样物质呈红色阳性反应(刚果红,标尺=200  $\mu\text{m}$ ) F:基因测序结果显示 *TTR* 基因第 36 位氨基酸出现杂合突变,由 GCT 突变为 CCT(箭头),由丙氨酸突变为脯氨酸(Ala36Pro)

**Figure 3 Ocular clinical manifestations and gene sequencing of the proband II 11 in MZ002 family** A: The pedal disc shaped deposits were attached to the posterior lens capsule by slit lamp microscopy B: Cotton wool-like deposits in the vitreous were found by fundus photography, which lead to the blurred fundus C: Moderate vitreous opacity with no posterior detachment was found by B-ultrasound D: During vitrectomy, it was easy to induce the vitreous detachment, and the peripheral vitreous was loose E: The vitreous tissue collected during vitrectomy was with positive Congo red staining by histopathological examination (Congo red, bar = 200  $\mu\text{m}$ ) F: Gene sequencing results of *TTR* showed a G to C transversion (arrow) resulting in the replacement of alanine-36 with proline (Ala36Pro)

### 3 讨论

FVA 是一种临床罕见的常染色体显性遗传性疾病,其发病与 *TTR* 基因突变密切相关,本研究中纳入的 2 个家系有着不同基因突变位点,呈现出不同的临床特征。MZ001 家系较 MZ002 家系发病早,玻璃体混浊症状更重,其先证者周边部玻璃体皮质黏稠致密,术中切割时需谨慎操作,避免发生医源性视网膜裂孔;MZ002 家系先证者的玻璃体松软,容易诱导玻璃体后脱离,周边的混浊玻璃体较易切净。MZ001 家系患者均不合并全身其他系统异常症状;MZ002 家系中有 3 例患者有不同程度的手足麻木感,II 3 还出现了严重的肌力下降合并肌肉萎缩症状,提示可能有淀粉样物质在神经系统沉积。

FVA 可单独发病,也可表现为家族性淀粉样变性多发神经病变(familial amyloid polyneuropathy, FAP)的眼部受累。FAP 是一组常染色体显性遗传疾病,由淀粉样纤维在各组织器官沉积引起,可累及全身多个

系统,甚至危及生命<sup>[5]</sup>。淀粉样物质在玻璃体的沉积可以是孤立发病,也可伴随全身多系统受累,在目前已知的 7 种可导致 FVA 发生的突变基因中,以 *TTR* 基因突变最为常见。以往文献报道中,Val30Met 是全球范围内 *TTR* 最常见的突变<sup>[6]</sup>。近年来,国内也有一些与 FAP 有关 *TTR* 基因突变的报道,如 Lys35Thr、Gly83Arg、Ala36Pro、Ala97Ser、Tyr114Cys 等<sup>[3,7-15]</sup>。本研究中对 2 个汉族 FVA 家系患者的检测发现,这 2 个家系尽管均是 *TTR* 基因突变,但突变位点并不相同,分别是 c.307G>C 和 c.166G>C,推测其可能是导致 2 个家系临床表现存在差异的根本原因,这 2 个突变位点导致临床表型不同的具体原因还有待进一步研究。目前,Gly83Arg 突变仅在国内汉族家系中有发现,在国外其他种族中尚未见报道,该突变引起的 FAP 症状不同于其他突变,往往以眼部症状先发,且全身其他系统症状出现晚、症状轻,甚至不出现,本研究中 MZ001 家系 FVA 患者仅出现双眼玻璃体混浊。也有研究表明,在转基因小鼠模型中 Gly83Arg 突变导致玻璃体淀

粉样物质沉积是其唯一症状<sup>[16]</sup>。因此,本研究推测 Gly83Arg 可能是我国汉族人群玻璃体淀粉样变性特有的突变。

玻璃体切割术是治疗 FVA 最直接和有效的方式,但术后仍有可能复发<sup>[17-18]</sup>,术后应特别注意继发性青光眼的监测。MZ001 家系 III 13 术后出现了开角型青光眼症状,而 MZ002 家系 II 11 术后并无眼压升高。青光眼的发生一般与淀粉样物质在小梁网沉积进而阻滞房水排出有关<sup>[19]</sup>。此外, MZ002 家系中 IV 7 也检测到携带 *TTR* 基因 Ala36Pro 突变,因年龄较小目前尚未发病,有待进一步的随访观察。

综上所述,本研究结果显示 FVA 可能与 *TTR* 基因的 Gly83Arg 或 Ala36Pro 突变有关,二者引起的临床表型有所不同,其中 Gly83Arg 突变的患者玻璃体混浊更严重,发病年龄更早,不伴有全身其他器官系统受累,术后可伴发青光眼;而 Ala36Pro 突变的患者多伴有四肢麻木、肌力下降等全身症状,双眼可先后发病,双眼玻璃体混浊程度不一致,术后未伴发青光眼。本研究着重对 2 种突变引起 FVA 患者的临床表型进行了分析和对比,对 2 种突变在玻璃体切割手术难易度、继发青光眼、全身伴随症状等方面进行了阐述,突变位点的致病性仍有待进一步研究证实。

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] 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.
- [2] Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2007, 36 (4): 411-423. DOI: 10.1002/mus.20821.
- [3] 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.
- [4] Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidoses without neuropathy [J]. *Amyloid*, 2005, 12 (2): 75-87. DOI: 10.1080/13506120500106925.
- [5] Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines [J]. *Amyloid*, 2016, 23 (4): 209-213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
- [6] Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (12): 1086-1097. DOI: 10.1016/S1474-4422 (11)70246-0.
- [7] 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.
- [8] 陈凌燕, 吕林, 张平, 等. 玻璃体淀粉样变性伴转甲蛋白 Arg-83 突变一例 [J]. *眼科学报*, 2008, 24 (1): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4432.2008.01.016.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 谢兵, 蔡善君, 郑志涌. 家族性玻璃体淀粉样变性甲状腺激素结合蛋白 Gly83Arg 突变一家系 [J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32 (3): 312-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.03.021.
- [13] Zou X, Dong F, Zhang S, et al. Clinical features of familial 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.
- [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] Liu YC, 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.
- [16] 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.
- [17] Ran LX, Zheng ZY, Xie B, et al. A mouse model of a novel missense mutation (Gly83Arg) in a Chinese kindred manifesting vitreous amyloidosis only [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 169: 13-19. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.017.
- [18] You J. Vitrectomy for vitreous amyloidosis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4 (3): 307-310. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.03.20.
- [19] 李中文, 吴雪芳, 潘涵英, 等. 玻璃体切割术治疗玻璃体淀粉样变性的疗效分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (8): 720-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.011.
- [20] Li ZW, Wu XF, Pan HY, et al. Efficacy of vitrectomy for vitreous amyloidosis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (8): 720-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.011.
- [21] Kimura A, Ando E, Fukushima M, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 (3): 351-356. DOI: 10.1001/archoph.121.3.351.

(收稿日期: 2021-02-20 修回日期: 2021-06-07)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 核心期刊, 月刊, 80 面, 每月 10 日出版, 每期定价 26 元, 邮发代号: 36-13, 国内外公开发行, 欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话: 0371-87160872。