

· 临床研究 ·

中国汉族 ADRP 一家系 *RHO* 基因变异基因型及临床表型分析

张玉薇¹ 娄桂予¹ 杨科¹ 阳琳² 朱青² 雷博²¹河南省人民医院医学遗传研究所 河南省遗传性疾病功能基因重点实验室, 郑州 450003;²河南省人民医院 河南省眼科研究所 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 雷博, Email: bole199@126.com

【摘要】 目的 分析中国汉族常染色体显性遗传视网膜色素变性(ADRP)一家系的致病基因及临床表型。**方法** 采用家系调查研究,收集2019年11月于河南省人民医院进行遗传咨询的中国汉族RP一家系,纳入该家系4代20名成员,包括9例患者和11名表型正常者,对部分家系成员进行视力、视野和眼底检查。收集该家系成员外周血样本,提取DNA,采用Ion Torrent PGM测序平台,对先证者进行包含43个与RP相关基因的外显子靶向测序,采用PCR和Sanger测序对变异位点进行验证。采用在线软件对变异位点进行蛋白功能预测。采用ClustalW2多重比对程序对变异位点的氨基酸序列进行比较。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南分析变异的致病性。**结果** 该家系符合常染色体显性遗传。先证者,男,26岁,自幼双眼夜盲,视力右眼0.25,左眼0.5。双眼视网膜有骨细胞样色素沉着,视网膜血管变细,视盘颜色变淡。全视野视网膜电图检查显示,暗适应a波和b波峰值降低,明适应a波和b波峰值重度降低。其余家系成员患者均于7~10岁开始出现夜盲,约50岁时周边视力完全丧失,眼科检查均呈典型RP改变。基因检测结果显示,该家系视紫红质(*RHO*)基因(NM_000539.3)5号外显子中存在1个杂合错义变异c.982delC(p.L328fs)。该变异可导致编码的*RHO*蛋白第328位氨基酸以后的21个氨基酸改变,使编码区由348个氨基酸增加到358个氨基酸,*RHO*蛋白结构发生改变;多个不同物种之间蛋白同源序列比对分析结果显示该位点高度保守。根据ACMG遗传变异分类标准与指南,该变异具有1个非常强的致病性证据PVS1,2个中等致病证据PM2,3个支持致病证据PP1、PP3、PP4,属于致病性变异。**结论** *RHO*基因c.982delC变异为该家系的致病基因变异位点,该变异位点在中国汉族家系中首次报道。

【关键词】 *RHO* 基因; 视网膜色素变性; 基因突变; 家系; 二代测序**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81770949、82071008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201217-00848

Genotypic and phenotypic analysis of *RHO* gene variants in a Chinese Han autosomal dominant retinitis pigmentosa family

Zhang Yuwei¹, Lou Guiyu¹, Yang Ke¹, Yang Lin², Zhu Qing², Lei Bo²¹Institution of Medical Genetics of Henan Provincial People's Hospital, Henan Provincial Key Laboratory of Functional Genes for Hereditary Diseases, Zhengzhou 450003, China; ²Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Lei Bo, Email: bole199@126.com

[Abstract] Objective To analyze the pathogenic genes and clinical phenotypes of a Chinese Han family with autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP). **Methods** A pedigree investigation study was conducted, and a Chinese Han RP family that underwent genetic counseling in the Henan Provincial People's Hospital in November 2019 was collected. Twenty members of this family from 4 generations, including 9 patients and 11 phenotypically normal individuals, were enrolled. Visual acuity, peripheral visual field test and fundus examination were performed on some family members. Peripheral blood samples were collected from the family members, and DNA was extracted. Exon-targeted sequencing containing 43 genes associated with RP was performed on the proband using the Ion Torrent PGM sequencing platform. The mutations were verified by polymerase chain reaction and Sanger sequencing. Online software was applied to predict the protein function of the variant. The amino acid sequences of the variant loci were

compared using the ClustalW2 multiplex alignment program. The pathogenicity of the variant was analyzed according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) criteria and guidelines for classification of genetic variant. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of Henan Provincial People's Hospital (No. HNEECKY-2019 [15]).

Results The family was consistent with autosomal dominant inheritance. The proband, a 26-year-old male, had bilateral night blindness since childhood, with visual acuity of 0.25 in the right eye and 0.5 in the left eye. There was osteoblast-like pigmentation in his both retinas, thinned retinal vessels and pale optic disc. Full-field electroretinogram examination showed reduced scotopic a- and b-wave peaks and severely reduced photopic a- and b-wave peaks. The rest of the family began to develop night blindness when 7 to 10 years old, having complete loss of peripheral vision around 50 years of age, and typical RP changes were found in ophthalmic examination. Genetic testing revealed a heterozygous missense variant c.982delC (p. L328fs) in exon 5 of the family's rhodopsin (*RHO*) gene (NM_000539.3). This variant resulted in the change of 21 amino acids after amino acid 328 in the encoded RHO protein, increasing amino acids in the coding region from 348 to 358 and altering the structure of the RHO protein. The analysis of protein homology sequence alignment between several different species showed that the locus was highly conserved. According to the guidelines of the ACMG criteria and guidelines for classification of genetic variants, the variant was a pathogenic mutation because there were six evidences including one very strong evidence of pathogenicity PVS1, two moderate evidences of pathogenicity PM2 and three supporting evidences of pathogenicity, PP1, PP3 and PP4.

Conclusions The c.982delC variant in the *RHO* gene is a pathogenic mutation in this pedigree, and this variant is reported for the first time in a Chinese Han family.

[Key words] Rhodopsin gene; Retinitis pigmentosa; Genetic mutation; Pedigree; Next generation sequencing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770949, 82071008)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201217-00848

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一类常见的遗传性眼病, 全球患病率为 1/7 000 ~ 1/3 000, 其在中国的患病率约为 1/4 000^[1-2]。RP 患者多在儿童和青少年时期发病, 主要表现为夜盲、进行性视野缺损、视力下降和视网膜骨细胞样色素沉着, 其病理过程为视杆细胞首先出现进行性变性, 进而视锥细胞受累, 最终导致视杆和视锥细胞及色素上皮功能丧失^[3]。RP 的诊断主要依据眼底、视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 和视野检查, 特殊情况可考虑光相干断层扫描检查。临床上尚无控制 RP 进展及治疗 RP 的有效方法, 明确病因、植入前进行分子诊断、降低携带致病突变患儿的出生率是降低 RP 患病率的有效方法。RP 具有高度遗传异质性, 目前已鉴定的致病基因约有 96 个 (<https://sph.uth.edu/retnet/>)。RP 的遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 染色体连锁遗传, 少数患者可表现为双基因遗传及线粒体遗传^[4]。由于 RP 表现出高度的遗传异质性和临床表型多样性, 鉴定 RP 患者的致病基因对于正确的分类和诊断至关重要^[5-6]。本研究拟对常染色体显性遗传视网膜色素变性 (autosomal dominant retinitis pigmentosa, ADRP) 一家系的致病基因和临床表型进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究, 收集 2019 年 11 月于河南省人民医院医学遗传研究所进行遗传咨询的来自河南省东部地区的汉族 RP 一家系, 纳入该家系 4 代 20 名成员, 包括 9 例患者和 11 名表型正常者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经河南省人民医院伦理委员会审核批准 [批文号: HNEECKY-2019(15 号)], 所有受检者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 采用标准对数视力表 (i. Polatest, 德国 Carl Zeiss AG 公司) 测定视力, 免扩瞳眼底照相机 (VISUCAM-200, 德国 Carl Zeiss AG 公司) 检查眼底, 眼电生理诊断系统 (RET1-Port 21 compact, 德国罗兰公司) 检查视网膜功能, 视野分析仪 (840, 德国 Carl Zeiss AG 公司) 检查视野。

1.2.2 基因检测 采集先证者及家系成员外周静脉血各 2 ml, 置于 EDTA 抗凝管, 混匀后按照 DNA 提取试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 步骤提取 DNA, Qubit[®] 2.0 (美国 Life Technologies 公司) 对 DNA 定量。采用高通量测序仪 (Ion Torrent PGM, 美国 ABI 公司) 进行基因检测。

1.2.2.1 Ion AmpliSeq 引物包建库及靶向测序 采用 Ion AmpliSeq Designer (<https://www.ampliseq.com>) 设计覆盖 43 个 RP 基因外显子区域, 包含 1 187 个扩增子的 AmpliSeq 引物包, 并由美国 Life Technologies

公司合成。按照 Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 建库试剂盒(美国 Life Technologies 公司)流程对先证者进行靶向外显子建库, Qubit-dsDNA-HS 试剂盒(美国 Life Technologies 公司)对制备的文库进行定量检测,高通量测序仪测序。采用 Ion Torrent Suite v5.6 系统进行 Ion Torrent 数据质控、序列比对及单核苷酸变异(single nucleotide variations, SNVs)和插入缺失(inserts and deletions, indels)变异检测。质控数据显示,靶向外显子平均覆盖度为 99.94%,平均测序深度为 300×。得到的 SNVs 和 indels 经 dbSNP 138 数据库过滤后,检索 HGMD、NCBI 等数据库匹配已报道的致病位点。对发现的可疑致病突变采用 Sanger 测序进行验证。

1.2.2.2 PCR 反应及 Sanger 法测序 根据变异序列采用 primer blast 在线(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>)设计引物,由上海生工生物有限公司合成。扩增含有变异的外显子,对 PCR 片段进行纯化和测序。序列数据文件采用 SeqMan Pro 软件 8.1.4 版(DNASTAR)分析。

1.2.3 数据分析 采用在线软件(<http://www.mutationtaster.org/>、<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>和 <https://swissmodel.expasy.org/>)预测变异位点蛋白功能及空间结构。采用 ClustalW2 多重比对程序对人(Genbank: NP_000530.1)、牛(Genbank: NP_001014890.1)、家犬(Genbank: NP_001008277.1)、黑猩猩(Genbank: XP_516740.2)、猫(Genbank: NP_001009242.1)及小鼠(Genbank: NP_663358.1)视紫红质(rhodopsin, RHO)蛋白的氨基酸序列进行比较(<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>)。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南判断变异位点致病性^[7]。

2 结果

2.1 家系患者临床特点

该家系 4 代共有 9 例 RP 患者,符合常染色体显性遗传方式(图 1)。先证者,男,26 岁,自幼双眼夜盲,视力右眼 0.25,左眼 0.5。双眼视网膜有骨细胞样色素沉着,

视网膜血管变细,视盘颜色变淡(图 2);全视野 ERG 检查结果显示,暗适应 a 波和 b 波峰值降低;明适应 a 波和 b 波峰值重度降低;暗适应震荡电位重度下降;明适应 3 ERG a、b 波均重度下降;明适应 30 Hz 闪烁 ERG 右眼振幅中度下降,左眼振幅轻度下降(图 3)。家系成员患者的共同表现为 7~10 岁开始出现夜盲,约 50 岁时周边视力完全丧失。

2.2 靶向基因高通量测序

该家系检测到 *RHO* 基因(NM_000539.3)5 号外显子中的 1 个杂合错义变异 c.982delC (p.L328fs)。经 Mutation taster 软件预测,该变异导致编码序列第 328 位氨基酸处的亮氨酸缺失并发生移码,改变了包括第 328 位氨基酸以后的 21 个氨基酸,造成终止密码子改变,使编码区由 348 个氨基酸增加到 358 个氨基酸,预测变异可导致蛋白结构发生改变(图 4)。

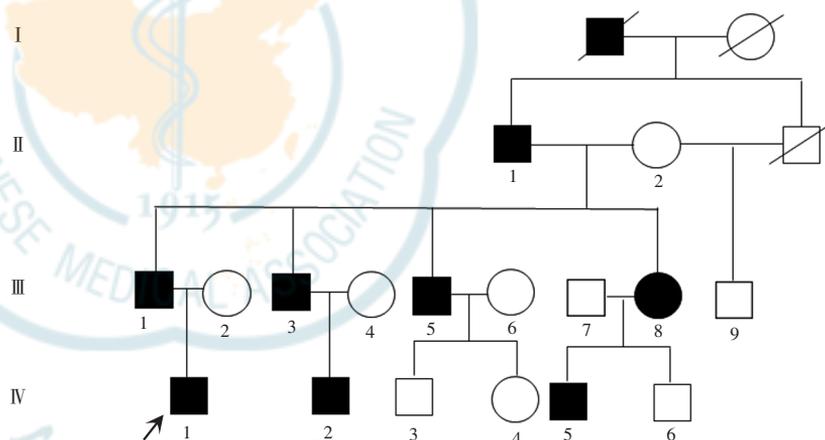


图 1 1 个 4 代遗传的 ADRP 家系图 ■: 男性患者; ●: 女性患者; □: 健康男性; ○: 健康女性; /: 已故; ↗: 先证者

Figure 1 A fourth-generation ADRP pedigree ■: male patient; ●: female patient; □: normal male; ○: normal female; /: deceased; ↗: proband

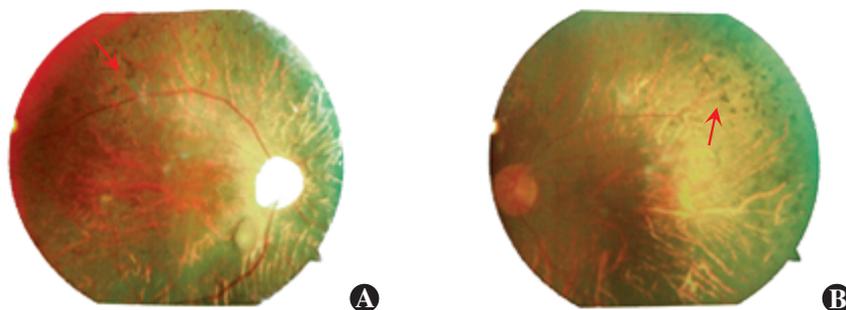


图 2 先证者双眼彩色眼底图像 双眼周边视网膜可见骨细胞样色素沉着(红色箭头),视网膜血管变细,视盘颜色变淡 A: 右眼 B: 左眼

Figure 2 Color fundus photograph of the proband's eyes Osteoblast-like pigmentation in the peripheral retina was found in both eyes (red arrows), and retinal blood vessels became thin, and the optic discs in both eyes became faint A: Right eye B: Left eye

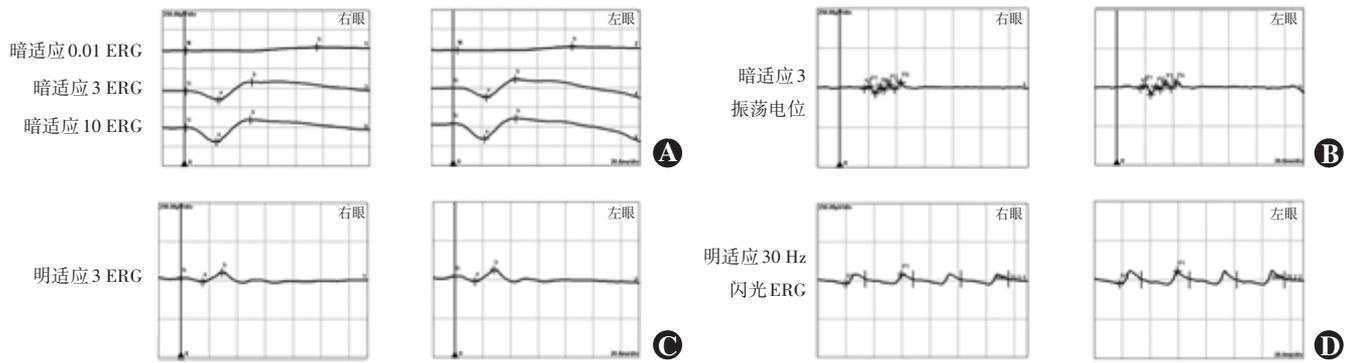


图 3 先证者双眼全视野 ERG A:暗适应 ERG 检查显示 a 波、b 波振幅明显降低 B:暗适应 3 ERG 检查显示振荡电位振幅下降 C:明适应闪光 ERG 检查显示 a 波、b 波振幅明显降低 D:30 Hz ERG 检查显示振幅下降 ERG:视网膜电图

Figure 3 Full-field ERG of the proband A:Scotopic ERG showed that the amplitudes of a- and b-wave were significantly reduced B:Scotopic 3 oscillatory potentials ERG showed decreased oscillatory amplitude C:Photopic flicker ERG showed that the amplitudes of a- and b-wave were significantly reduced D:Photopic 30 Hz flicker ERG showed decreased amplitude ERG:electroretinogram

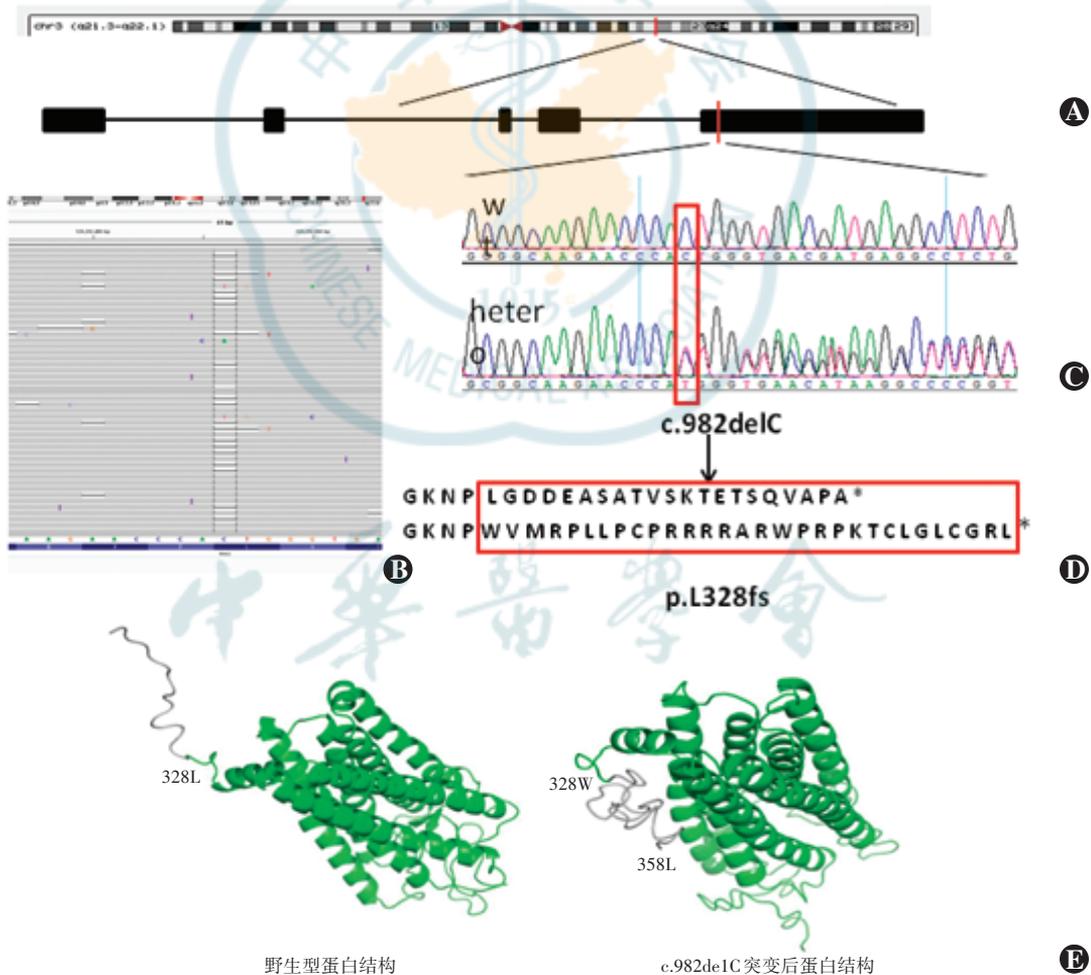


图 4 *RHO* 基因 c.982delC 变异的鉴定及蛋白结构预测 A:*RHO* 基因的结构和染色体位置 红线表示变异位于外显子 5 中 B:IGV 软件显示的变异位点 C:Sanger 测序显示第 982 位胞嘧啶缺失(红框) D:c.982delC 变异导致第 328 位以后的氨基酸发生移码突变(p. L328fs,红框),蛋白增加 10 个氨基酸(红色框内上方为野生型序列,下方为移码蛋白序列) E:c.982delC 变异导致蛋白结构发生变化

Figure 4 Identification of the c.982delC variant in *RHO* gene and prediction of protein structure A:Structure and chromosome location of *RHO* gene The red line indicated that the variant was located in exon 5 B:The variant site shown in IGV software C:Sanger sequencing showed a heterozygous deletion of cytosine at position 982(red box) D:The c.982delC variant caused a frameshift mutation in amino acids after 328(p. L328fs, red box), which led to additional 10 amino acids(in the red box, above were wild-type sequences and below were shift-protein sequences) E:c.982delC variant led to protein structural changes

2.3 RHO 基因 c. 982delC 变异 Sanger 测序验证及致病性分析

临床诊断为 RP 的患者(Ⅱ1、Ⅲ1、Ⅲ3、Ⅲ5、Ⅲ8、Ⅳ1、Ⅳ2 和 Ⅳ5)均检测到了 c. 982delC 变异,无症状成员未检测到该位点变异。*RHO* 基因编码 RHO 蛋白的多个同源序列比对分析表明,6 个不同物种之间第 328 位亮氨酸残基(p. L328)均保守(图 5)。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南判断:(1)缺失移码变异属于非常强的致病性证据(PVS1);(2)该变异在 ExAC 和千人基因组数据库中均未被收录,属于中等致病性证据(PM2);(3)HGMD (CM973326)和 Retina International 数据库(<http://www.retina-international.org>)曾报告 *RHO* 基因编码第 328 氨基酸的碱基错义致病变异,其中 Leu(密码子:GAG)被 Pro 取代,属于中等致病性证据(PM5);(4)家系多个患者中检测到此变异,变异与疾病在家系中共分离,属于支持致病性证据(PP1);(5) Mutation taster 软件预测该缺失移码变异偏向致病性,属于支持致病性证据(PP3);(6)家系患病成员临床表型符合 RP,属于支持致病性证据(PP4)。综上,该变异具有 1 个非常强的致病性证据 PVS1,2 个中等致病证据 PM2,3 个支持致病证据 PP1、PP3、PP4,属于致病性变异。

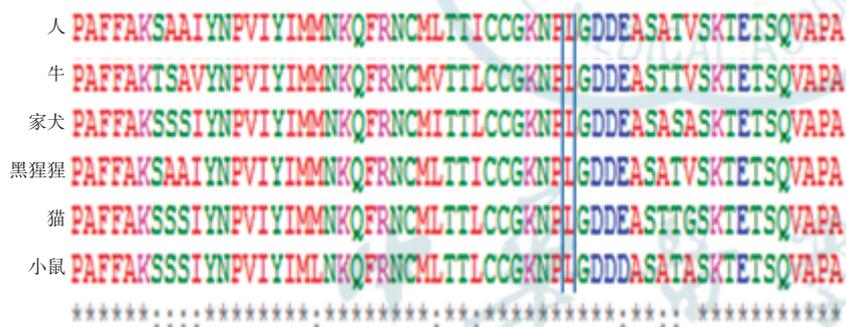


图 5 RHO 同源蛋白序列比对 蓝色竖线中为 RHO 蛋白序列第 328 位亮氨酸

Figure 5 The sequence alignment of RHO homologous proteins Between the blue vertical lines was Leucine 328

3 讨论

RP 是常见的眼科遗传病,在已发现的 96 个致病基因中,有 30 个基因表现为常染色体显性遗传,基因检测是对 ADRP 进行分子诊断的重要依据。二代测序技术是目前临床上用于检测基因变异的一种可行、省时的方法^[8]。本研究采用引物包靶向扩增高通量测序的方法,与全外显子测序相比,本方法适用于单种疾病,有较高的性价比,分析有针对性,且操作快捷、简单。对于涉及几十种基因的 RP,靶向包测序的方法更

加适用。

本研究在该家系中检测到了 *RHO* 基因 c. 982delC 杂合变异。*RHO* 基因编码含有 348 个氨基酸的 RHO 蛋白,RHO 是 G 蛋白偶联受体超家族的成员之一,RHO 蛋白 C 端第 310~349 位氨基酸可与 11-顺-视黄醛形成功能性发色。当光子照射到 RHO 时,11-顺-视黄醛异构化,在视杆细胞中启动光转导级联反应^[9],在将光能转换为电能的光转导过程中起着关键作用。C 端变异影响 RHO 在高尔基体的转运,并损害光感受器外段的正常功能^[10]。RHO 蛋白 C 端的重要靶向序列 VXPX-COOH 也控制着视杆细胞外段的感光功能,其基序 VXPX 的缺失会导致 RP^[11-12]。该家系中 *RHO* 基因的 c. 982delC 移码变异改变了高度保守的氨基酸残基 328~349 区域,其中包括 VXPX 基序,该变异很可能通过破坏 RHO 蛋白的正常光转导功能而致病。

RHO 错义变异是 RP 中较常见的变异类型,在中国人群中 *RHO* 变异占有所有 RP 病例的 1.30%~5.65%,占 ADRP 的 8.11%~15.00%^[13],而在高加索人群中,*RHO* 变异占 ADRP 的 16%~26%。在一项对 200 名西班牙 RP 先证者的研究中发现,27 个 *RHO* 变异中有 25 个是错义变异^[14]。在另外一项涉及中国 248 名 RP 先证者的研究中,检出的错义变异占 *RHO* 变异的 87.5%(7/8)^[15]。HGMD 和 Retina International 数据库曾收录 *RHO* 基因编码第 328 位氨基酸的碱基错义变异,其中 Leu(密码子:GAG)被 Pro 取代。截至目前,*RHO* 基因的 c. 982delC(p. L328fs)移码变异未在大的一家系中被报道。Sullivan 等^[16]在散发病例中检测到该变异,但未对该变异的致病性进行详细说明。另一项研究试图用高通量细胞学方法来筛选 *RHO* 在细胞中的表达以分析该变异的致病性,但并未得到确切的结果^[17]。本研究为首次在中国汉族 RP 家系中对该变异进行验证。

RHO 变异导致的 RP 有一定的基因型和表型的相关性。*RHO* 中的错义变异与象限型 RP 相关^[18]。RHO 蛋白 COOH 末端序列的变异与早发性侵袭性 RP 相关^[19]。本研究中 RP 家系的临床表现与之前报道的相似,即患者青少年时期即出现夜盲,在 50 多岁时出现严重视力损害,包括中心视力丧失。本家系患病成员虽然携带有相同的致病突变位点,但由于个体差异,临床表现也不尽相同,如视力、视野等。先证者的

主要目的是进行遗传咨询,我们为该先证者找到了高度可疑的致病突变。以此为基础,本课题组正在构建小鼠动物模型,以进一步探索该突变的致病机制。

综上所述,本研究通过对中国汉族 ADRP 一家系的研究证实了 *RHO* 基因 c. 982delC 杂合变异的致病性,该突变在中国汉族家系中首次报道。本研究为指导该家系成员的优生优育提供了分子诊断依据,并且该发现丰富了 RP 致病突变数据库信息,为深入研究 RP 的致病机制提供了新的线索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fahim A. Retinitis pigmentosa; recent advances and future directions in diagnosis and management [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30 (6) : 725-733. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000690.
- [2] You QS, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in North China; the Beijing Eye Public Health Care Project [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91 (6) : e499-500 [2020-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764135/>. DOI: 10. 1111/aos. 12163.
- [3] Tsang SH, Sharma T. Retinitis pigmentosa (non-syndromic) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1085 : 125-130. DOI: 10. 1007/978-3-319-95046-4_25.
- [4] Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62 : 1-23. DOI: 10. 1016/j.preteyeres. 2017. 10. 002.
- [5] Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa [J]. *Clin Genet*, 2013, 84 (2) : 132-141. DOI: 10. 1111/cge. 12203.
- [6] 容维宁, 张芳霞, 刘雅妮, 等. 宁夏地区一遗传性视网膜色素变性五代家系基因型和临床表型分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (8) : 675-679. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20190212-00050. Rong WN, Zhang FX, Liu YN, et al. Genotype and clinical phenotype analysis of a five-generation Ningxia family with autosomal dominant retinitis pigmentosa pedigree [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (8) : 675-679. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20190212-00050.
- [7] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47 : 668-688. DOI: 10. 1360/N052017-00099.
- [8] Salmaninejad A, Motaee J, Farjami M, et al. Next-generation sequencing and its application in diagnosis of retinitis pigmentosa [J]. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40 (5) : 393-402. DOI: 10. 1080/13816810. 2019. 1675178.
- [9] Fahim A. Retinitis pigmentosa; recent advances and future directions in diagnosis and management [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30 (6) : 725-733. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000690.
- [10] Tam BM, Moritz OL, Hurd LB, et al. Identification of an outer segment targeting signal in the COOH terminus of rhodopsin using transgenic *Xenopus laevis* [J]. *J Cell Biol*, 2000, 151 (7) : 1369-1380. DOI: 10. 1083/jcb. 151. 7. 1369.
- [11] Deretic D. A role for rhodopsin in a signal transduction cascade that regulates membrane trafficking and photoreceptor polarity [J]. *Vision Res*, 2006, 46 (27) : 4427-4433. DOI: 10. 1016/j.visres. 2006. 07. 028.
- [12] Deretic D, Williams AH, Ransom N, et al. Rhodopsin C terminus, the site of mutations causing retinal disease, regulates trafficking by binding to ADP-ribosylation factor 4 (ARF4) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (9) : 3301-3306. DOI: 10. 1073/pnas. 0500095102.
- [13] Li S, Xiao X, Wang P, et al. Mutation spectrum and frequency of the *RHO* gene in 248 Chinese families with retinitis pigmentosa [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401 (1) : 42-47. DOI: 10. 1016/j.bbrc. 2010. 09. 004.
- [14] Fernandez-San Jose P, Blanco-Kelly F, Corton M, et al. Prevalence of rhodopsin mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa in Spain: clinical and analytical review in 200 families [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (1) : e38-44 [2020-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408095/>. DOI: 10. 1111/aos. 12486.
- [15] Yang G, Xie S, Feng N, et al. Spectrum of rhodopsin gene mutations in Chinese patients with retinitis pigmentosa [J]. *Mol Vis*, 2014, 20 : 1132-1136.
- [16] Sullivan LS, Bowne SJ, Reeves MJ, et al. Prevalence of mutations in eyeGENE probands with a diagnosis of autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (9) : 6255-6261. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12605.
- [17] Wan A, Place E, Pierce EA, et al. Characterizing variants of unknown significance in rhodopsin; a functional genomics approach [J]. *Hum Mutat*, 2019, 40 (8) : 1127-1144. DOI: 10. 1002/humu. 23762.
- [18] Xiao T, Xu K, Zhang X, et al. Sector retinitis pigmentosa caused by mutations of the *RHO* gene [J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33 (4) : 592-599. DOI: 10. 1038/s41433-018-0264-3.
- [19] Cideciyan AV, Hood DC, Huang Y, et al. Disease sequence from mutant rhodopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95 (12) : 7103-7108. DOI: 10. 1073/pnas. 95. 12. 7103.

(收稿日期:2020-12-17 修回日期:2021-06-28)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部 and 所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)