

家族性玻璃体淀粉样变性一家系临床特征及基因突变分析

余强 黄星 杨主敏 王鲜

贵州医科大学附属医院眼科, 贵阳 550004

余强现在德阳市人民医院 618000

通信作者: 王鲜, Email: liangliang830@126.com

【摘要】 目的 分析家族性玻璃体淀粉样变性(FVA)一家系的临床特征及转甲状腺素蛋白(*TTR*)基因突变特点。方法 采用家系调查研究方法,分析2005年5月至2019年3月于贵州医科大学附属医院就诊的汉族FVA一家系20名家系成员的临床资料,包括一般情况、眼科常规检查。其中5例9眼患者先后行玻璃体切割术,术中对病变玻璃体采样行刚果红染色,并观察术后1周和6个月最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼前节及眼底表现。抽取该家系20名成员外周静脉血各4 ml并提取DNA,先证者采用二代测序技术进行基因检测,对发现的变异位点进行包括先证者在内的所有受检者的Sanger测序验证。采用ACMG指南对发现的变异位点进行致病性分析。结果 5例9眼患者中术前6眼BCVA为0.1~0.2,3眼为数指/50 cm;平均眼压为(15.18±1.32) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);9眼玻璃体絮状混浊;9眼晶状体后囊膜有白色“足盘样”点状颗粒附着。术中玻璃体切割标本经刚果红染色证实为淀粉样变性。术后1周,8眼BCVA为0.8,1眼为0.6;术后6个月6眼BCVA为0.8,2眼为0.6,1眼为光感;术后1周和6个月平均眼压分别为(15.32±2.11) mmHg和(16.13±1.25) mmHg。玻璃体切割术后3~14年,8眼发生继发性青光眼。15例30眼未发病成员中2例4眼检查不配合,其余13例26眼BCVA为0.8~1.0,平均眼压为(15.52±1.15) mmHg,眼前节及眼底检查未见异常。20名家系成员基因检测发现15例受检者*TTR*基因发生杂合突变(p. Gly103Arg)。根据ACMG指南,该变异评分为PS1+PM2+PP3,为可能致病性变异。结论 FVA患者玻璃体切割术后继发性青光眼发病率较高。*TTR*基因杂合突变(p. Gly103Arg)可能是该FVA家系的变异位点。

【关键词】 玻璃体淀粉样变性; 玻璃体切割术; 继发性青光眼; 转甲状腺素蛋白; 基因突变; 临床特征; 家系分析

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合SY字[2013]3069号)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190923-00412

Clinical characteristics and genetic mutation analysis in a family with familial vitreous amyloidosis

Yu Qiang, Huang Xing, Yang Zhumin, Wang Xian

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Yu Qiang is working at People's Hospital of Deyang City, Deyang 618000, China

Corresponding author: Wang Xian, Email: liangliang830@126.com

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and transthyretin (*TTR*) gene mutation of a family with familial vitreous amyloidosis (FVA). **Methods** A pedigree investigation was performed. The clinical data of 20 family members of a Han family with FVA treated in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from May 2005 to March 2019 were collected, including demographic data and ophthalmic examination results. Nine eyes of five patients underwent vitrectomy successively, and vitreous samples collected during operation were sent for pathological examination by Congo red staining. The best corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP) were measured, and the anterior segment as well as fundus was observed under the slit lamp microscope at 1 week and 6 months after surgery. Peripheral venous blood (4 ml) was collected from 20 members in this family and DNA was extracted. The next-generation sequencing technology was used for gene detection of proband, and Sanger sequencing was performed in 20 family members including the proband. The pathogenicity of the mutation sites was analyzed according to ACMG guidelines. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (No. 2019-296). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The preoperative BCVA of the nine eyes (5 patients) remained 0.1 to 0.2 in 6 eyes, and counting fingers to 50 cm in 3 eyes, and the mean value of preoperative IOP was (15.18±1.32) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa). Cotton-wool like opacity in the vitreous and white pedal disc punctate granule on the posterior lens capsule were seen in the 9 eyes under the slit lamp microscope. Vitreous specimens of



patients were Congo red stain positive. The BCVA remained 0.8 in 8 eyes and 0.6 in 1 eye at 1 week after vitrectomy, and remained 0.8 in 6 eyes, 0.6 in 2 eyes and light perception in 1 eye at 6 months after surgery. Mean values of postoperative IOP were (15.32 ± 2.11) mmHg and (16.13 ± 1.25) mmHg at 1 week and 6 months after surgery, respectively. Secondary glaucoma occurred in 8 eyes at 3 to 14 years postoperatively. Mean BCVA of the 13 phenotypic normal family members (26 eyes) remained 0.8 to 1.0, and the mean value of IOP was (15.52 ± 1.15) mmHg, and abnormalities were not found in anterior segment or fundus. Additionally, two members (4 eyes) failed to take examinations. Genetic testing revealed heterozygous mutation in p. Gly103Arg of *TTR* gene in 15 family members. According to ACMG guidelines, the variation score was PS1 + PM2 + PP3, and it was likely pathogenic.

Conclusions The secondary glaucoma is of relatively high incidence in patients with FVA after vitrectomy. The heterozygous mutation of *TTR* gene (p. Gly103Arg) might be the variation site of the family with vitreous amyloidosis.

[Key words] Vitreous amyloidosis; Vitrectomy; Secondary glaucoma; Transthyretin; Genetic mutation; Clinical characteristics; Pedigree study

Fund program: Science and Technology Project of Guizhou (2013-3069)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190923-00412

家族性玻璃体淀粉样变性 (familial vitreous amyloidosis, FVA) 是一种引起患者视力逐渐下降的常染色体显性遗传病。目前,与玻璃体淀粉样变性致病性密切相关的是转甲状腺素蛋白 (transthyretin, *TTR*) 基因^[1]。已知 *TTR* 基因有 100 多个基因突变位点与淀粉样变性相关^[2],最常见的是 Val30Met 突变,即缬氨酸被甲硫氨酸取代^[3]。国内对此病的报道相对较少。本研究对贵州省 FVA 一家系的临床特征和基因突变进行分析,以期为此类疾病的治疗及预后分析提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,回顾性分析 2005 年 5 月至 2019 年 3 月于贵州医科大学附属医院就诊的贵州省汉族 FVA 一家系的基本资料。研究对象为该家系 20 名家系成员,包括 5 例患者和 15 例未发病成员。5 例 9 眼 FVA 患者纳入标准参照文献^[4],排除葡萄膜炎、眼内炎、玻璃体积血等其他因素导致的玻璃体混浊,其中先证者就诊前 1 眼因玻璃体混浊已于外院行玻璃体切割术。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经贵州医科大学附属医院伦理委员会审核批准(批文号:2019-296),所有家系成员均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查及手术过程 20 名家系成员均行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压检查,采用裂隙灯显微镜 (日本 Topcon 公司) 和 90 D 前置镜检查眼前节和眼底。5 例 9 眼患者均采用封闭式三通道玻璃体切割术,术中尽量切除后极部光学区及周边混浊玻璃体,与视网膜及血管黏附紧密的玻璃体不予完全切割,术中所有术眼玻璃体腔均用平衡盐

溶液填充。术中采集玻璃体标本送检至病理科行刚果红染色,术后 1 周、6 个月复查 BCVA、眼压、眼前节及眼底,并进行长期随访。

1.2.2 基因检测及变异位点致病性分析 抽取该家系 20 名成员外周静脉全血 4 ml,采用 QIAamp DNA Mini 试剂盒 (上海 Qiagen 公司) 按照说明从先证者全血中提取基因组 DNA,根据说明书将 $\geq 3 \mu\text{g}$ 的 DNA 用于文库制备。选择 350~450 bp 的 DNA 片段和包含接头序列的 DNA 片段构建 DNA 文库。采用 GenCap 试剂盒,通过基因捕获策略选择与眼科疾病相关的 661 个基因。生物素标记的捕获探针被用于杂交所有具有非重复区域的外显子。将 $1 \mu\text{g}$ DNA 文库与 BL 缓冲液 (北京迈基诺基因科技股份有限公司) 和生物素标记的探针混合,采用 ABI-2720 PCR 仪 (美国赛默飞公司) 进行 PCR 反应。反应条件:95 °C 变性 7 min, 65 °C 退火 2 min。加入 23 μl 预热至 65 °C 的 HY 缓冲液,65 °C 杂交 22 h。用 500 μl 1 倍结合缓冲液和 50 μl MyOne 磁珠,洗脱 3 次,重悬于 80 μl 1 倍结合缓冲液。加入 64 μl 2 倍结合缓冲液至杂交混合物中,转移至含有 80 μl MyOne 磁珠的试管中,旋转混匀 1 h。采用 WB1 缓冲液室温洗脱磁珠 15 min, WB3 缓冲液 65 °C 洗脱 3 次,每次 15 min,采用洗脱缓冲液将结合的 DNA 洗脱下来。洗脱的 DNA 进行 PCR 反应,反应条件:98 °C 预变性 30 s; 98 °C 变性 25 s, 65 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共进行 15 个循环; 72 °C 延伸 5 min。根据产品说明书用 SPRI beads 纯化 PCR 产物。富集的 DNA 文库用 Illumina HiSeq 2000 第 2 代测序仪进行双端测序。将原始测序数据去除污染和接头序列,采用 BWA 软件 (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) 将过滤后的序列比对到 NCBI 数据库人类基因组参考序列上,采用 GATK 软件 (<https://software.broadinstitute.org/gatk/>) 分析得出单核苷酸变异

(single nucleotide variation, SNV) 和插入缺失突变 (inserts and deletions, INDEL) 的相关信息。通过 ANNOVAR 软件 (<http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/>) 对所有的 SNV 和 INDEL 进行注释。筛除正常人数据库中频率小于 0.05 的突变位点。采用 SIFT、PolyPhen-2、REVEL 生物信息学蛋白功能预测软件进行变异位点致病性预测和保守性预测。经过分析筛选得到的候选变异位点采用 PCR 和 Sanger 测序验证。采用 Primer 3.0 在线软件 (<http://primer3.ut.ee/>) 设计 *TTR* 基因 PCR 引物, 正向引物序列为 5'-TTTGCCATTTAATTTTCAGTTAGGAG-3', 反向引物序列为 5'-GGGAACCTTTGTCATTCATC-3'。反应条件: 98 °C 预变性 2 min; 98 °C 变性 30 s, 65 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 循环 30 次。PCR 产物经过 Sanger 测序并在 ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) 上进行分析。对先证者及其余受试者进行 Sanger 测序验证。采用 ACMG 指南对发现的变异位点进行致病性分析。

2 结果

2.1 该 FVA 家系临床特征

2.1.1 家系遗传特点 该家系前 2 代患者 (男性 1 例, 女性 2 例) 均已去世, 家系成员述其生前经医院诊断为“玻璃体混浊”, 发病年龄约为 40 岁, 未予治疗, 去世年龄及原因不详。纳入研究的 20 名家系成员中包括 5 例患者和 15 例未发病成员, 其中男性患者 2 例, 女性患者 3 例, 均以视力下降、视物模糊就诊, 无四肢麻木、远端无力、胃肠道功能障碍、蛋白尿、下肢水肿、活动耐力减低、皮肤病变等相关系统病变主诉。5 例患者发病年龄为 32~43 岁。15 例未发病成员中, 男 6 例, 女 9 例; 年龄为 2~31 岁。本家系的遗传方式符合常染色体显性遗传 (图 1)。

2.1.2 眼部检查 5 例 9 眼 FVA 患者玻璃体切割术

前, 6 眼 BCVA 为 0.1~0.2, 3 眼为数指/50 cm, 平均眼压为 (15.18±1.32) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 前房角镜检查未发现异常物质沉积于前房角, 各位点房角开放; 晶状体后囊膜下轻度混浊, 后囊膜白色“足盘样”点状颗粒附着 (图 2), 玻璃体灰白色絮状混浊, 眼底窥不清。术后 1 周, 8 眼 BCVA 为 0.8, 1 眼为 0.6, 平均眼压为 (15.32±2.11) mmHg。术后 6 个月, 6 眼 BCVA 为 0.8, 2 眼为 0.6, 1 眼为光感, 平均眼压为 (16.13±1.25) mmHg, 其中 1 眼玻璃体切割术后 3 个月视力下降未及时就诊, 术后 6 个月就诊时发现视网膜脱离, 视力降至光感。玻璃体切割术后 6 年眼底检查可见视网膜散在残余淀粉样混浊玻璃体附着 (图 3), 未见出血、渗出等病变, 玻璃体切割术后 7 年光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查黄斑区各层结构未见明显异常 (图 4)。15 例 30 眼未发病成员中 2 例 4 眼为小儿, 检查不配合, 其余 13 例 26 眼 BCVA 为 0.8~1.0, 平均眼压为 (15.52±1.15) mmHg, 眼前节及眼底检查未见明显异常。

2.1.3 玻璃体样本组织病理学检查 所有患者术中玻璃体样本行刚果红染色呈阳性反应, 呈红色弥散染色 (图 5)。

2.1.4 术后长期随访 5 例 8 眼 (1 眼因视网膜脱离后眼球萎缩) 患者均在玻璃体切割术后 3~14 年发生继发性青光眼, 眼压为 38.3~50.2 mmHg, 前房角镜检查显示房角开放且未见异常物质沉积, 静态视野检查显示存在象限性视野缺损 (图 6), 眼底可见视盘苍白 (图 7), 早期均以药物控制眼压, 后期 2 眼行小梁切除术, 6 眼行青光眼引流阀植入术。此外, 先证者于外院行玻璃体切割术的 1 眼亦发生青光眼, 予以药物控制眼压。对携带突变但未发病的家系成员均进行随访, 均未有相关系统疾病的主诉, 眼部检查均正常, 暂未发现有发病病例及青光眼病例。

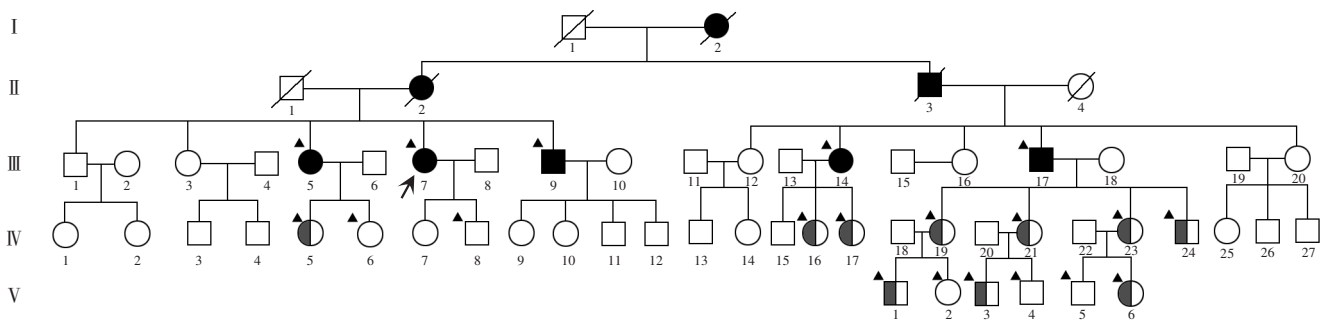


图 1 该 FVA 家系图 □:健康男性;○:健康女性;■:男性患者;●:女性患者;▣:男性携带者;◐:女性携带者;⊘:已故;↗:先证者;▲:受试者
Figure 1 Pedigree diagram of FVA □:healthy male;○:healthy female;■:male patient;●:female patient;▣:male carrier of the gene variation site;◐:female carrier of the gene variation site;⊘:deceased;↗:the proband;▲:subject

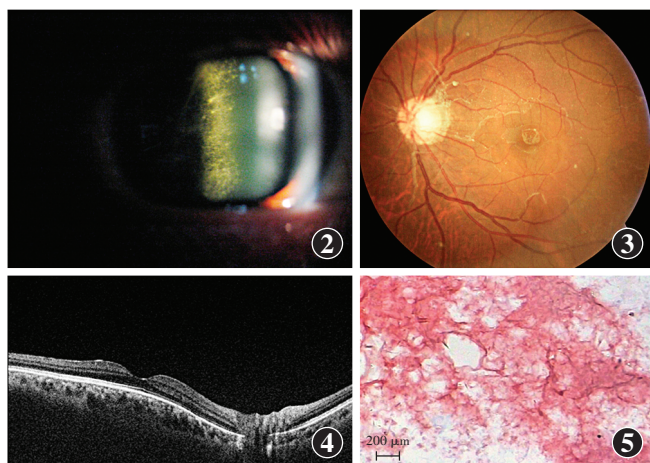


图 2 III 5 患眼前裂隙灯显微镜检查 晶状体后囊膜下轻度混浊, 后囊膜白色“足盘样”点状颗粒附着 图 3 III 9 玻璃体切割术后 6 年眼底照相 视网膜散在残余淀粉样混浊玻璃体附着 图 4 III 5 患眼玻璃体切割术后 7 年 OCT 视网膜各层结构未见明显异常 图 5 III 7 患眼玻璃体标本组织病理学检查(刚果红 ×200, 标尺 = 200 μm) 玻璃体样本刚果红染色呈阳性反应, 呈红色弥散染色

Figure 2 Slit lamp microscopy image microscopy of the affected eye of III 5 before operation Mild posterior subcapsular cataract behind the lens with white pedal disc punctate particles attachment was observed
Figure 3 Fundus image of III 9 at six years after vitrectomy Scattered residual amyloid opacity of the vitreous body attached to the retina
Figure 4 OCT image of III 5 at seven years after vitrectomy No obvious abnormality was found in the retina
Figure 5 Histopathological examination of vitreous specimen of III 7 (Congo red ×200, bar = 200 μm) Positive staining result with red diffuse staining

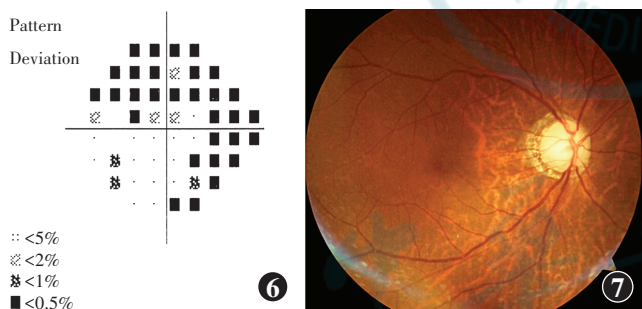


图 6 III 14 玻璃体切割术后 3 年静态视野检查 提示象限性视野缺损 图 7 III 5 玻璃体切割术后 10 年眼底照相 可见视盘边界清, 颜色苍白
Figure 6 Static perimetry result of III 14 at three years after vitrectomy Quadrantal visual field defect was indicated
Figure 7 Fundus image of patient III 5 at ten years after vitrectomy The optic disc with clear boundary was pale in color

2.2 该 FVA 家系基因检测及致病性分析

基因测序发现 5 例患者及 10 名未发病成员均发生 *TTR* 基因杂合突变, 即第 3 号外显子第 307 位核苷酸由鸟嘌呤变异为胞嘧啶 (c. 307G>C), 导致其编码的第 103 位氨基酸由甘氨酸变异为精氨酸 (p. Gly103Arg); 5 名未发病家系成员未检测到 *TTR* 基因突变 (图 8)。根据 ACMG 指南, HGMD 数据库已有

该位点的致病性报道, 评为 PS1; 在正常人群数据库中未发现变异, 评为 PM2; 生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen_2、REVEL 均预测为有害变异, 评为 PP3, 因此该变异总评分为 PS1+PM2+PP3, 为可能致病性变异。在猩猩、猕猴、牛等物种中, 该位点是保守的。

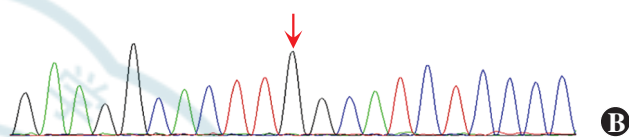
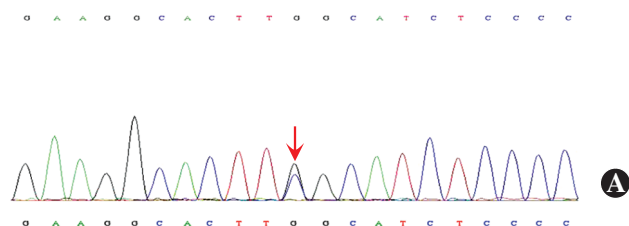


图 8 *TTR* 基因 c. 307G >C 突变测序图 A: 突变型 B: 野生型 箭头所示为突变位点

Figure 8 Sequencing of mutation c. 307G >C in *TTR* gene
 A: Mutant type B: Wild type The arrow showed the mutation site

3 讨论

淀粉样变性可分为 4 种类型: (1) 系统性淀粉样变性, 包括原发性淀粉样变性、多发性骨髓瘤伴发的淀粉样变性等; (2) 继发性淀粉样变性, 常见于自身免疫性疾病、慢性炎症等; (3) β 2-M 淀粉样变性, 即透析相关性淀粉样变性, 淀粉样蛋白由 β 2-微球蛋白衍生而来; (4) 遗传性淀粉样变性^[5]。FVA 是由遗传基因突变导致相应不溶性淀粉样蛋白异常沉积于玻璃体而引起的常染色体显性遗传病。

本研究中, 术前 5 例患者均存在玻璃体絮状混浊, 晶状体后囊膜下轻度混浊, 玻璃体切割术后 1 周和 6 个月视力均好于术前 (除 1 术后 3 个月发生视网膜脱离)。可见玻璃体混浊为影响患者视力的主要因素, 行玻璃体切割术是治疗玻璃体淀粉样变性的有效方法, 与既往文献报道观点一致^[3,6]。

FVA 与继发性青光眼有一定关联^[7-8]。Beirão 等^[9]报道未予玻璃体切割术治疗的患者青光眼发生率为 10.5%, 明显低于行玻璃体切割术患者的 56.1%。石一宁等^[10]对 FVA 一家系研究表明, 眼前节均无异常的患者行玻璃体切割手术治疗后 1~2 年发生青光眼。本研究中, 15 例未发病成员眼压及房角均正常; 5 例 9 眼患者术前眼压正常, 房角开放且未见异常物质沉积, 术后 1 周和 6 个月眼压正常, 但 8 眼行玻

璃体切割术后 3~14 年均发生继发性青光眼;此外,先证者于外院行玻璃体切割术的 1 眼亦发生继发性青光眼,可见此家系玻璃体切割术后继发性青光眼的发生率较高。分析原因可能为玻璃体切割术破坏了玻璃体前界膜,导致玻璃体腔淀粉样物质扩散至前房并沉积于小梁组织,引起房水外流受阻,继而引起青光眼,但本研究缺少相关小梁组织的病理学检查,尚有待进一步验证;同时也不能排除该 FVA 家系成员本身就存在青光眼的情况,因为睫状体色素上皮亦可合成淀粉样物质^[11],后者经房水引流通道亦可阻滞小梁组织,玻璃体切割术可能加速了淀粉样物质沉积于小梁组织,因此加速了青光眼的发生。该家系成员玻璃体切割术后 3~14 年发生青光眼,建议对此类疾病患者行玻璃体切割术后进行长期随访,有利于青光眼的早期发现和干预。

本研究发现该 FVA 家系存在 *TTR* 基因 p. Gly103Arg 杂合突变。国外尚未有关其导致 FVA 及家族性淀粉样多发性神经病变的报道。谢渊等^[12]认为, *TTR* 基因 Gly103Arg 杂合突变可能与其所研究的黎族 FVA 家系的发病有关。查阅 NCBI 发现, p. Gly103Arg 的碱基序列与 p. Gly83Arg 的碱基序列完全相同。陈凌燕等^[13]报道 1 例遗传性玻璃体淀粉样变性患者,发现 *TTR* 基因 Gly83Arg 突变可能是玻璃体淀粉样变性的致病原因。Zhang 等^[14]研究发现, *TTR* 基因 Gly83Arg 突变与中国的 FVA 相关。Liu 等^[15]研究报道玻璃体混浊在 *TTR* 基因 Gly83Arg 突变患者中非常普遍。谢兵等^[1]证实了 FVA 一汉族家系是由 *TTR* 基因 Gly83Arg 杂合子突变所致。本研究发现 5 例患者和 10 名表型正常者均存在 *TTR* 基因 p. Gly103Arg 杂合突变,但由于患者的父母均已去世,故缺少基因变异来源验证。FVA 属于常染色体显性遗传病,本研究中存在未发病的 *TTR* 基因突变携带者,暂不能用遗传学共分离现象解释,但符合常染色体显性遗传性疾病的亚型之一“延迟显性”,即携带有该突变基因的个体早期不显现出临床症状,当到了一定年龄时致病基因的作用才表现出来,继而引起相应临床表现。结合本家系的临床表现和基因突变结果,考虑 *TTR* 基因 p. Gly103Arg 杂合突变可能是该 FVA 家系的致病突变位点,但有待于今后对携带突变基因的未发病成员长期随访验证。*TTR* 基因为 FVA 主要致病基因,结合患者的主要临床表现,考虑到该家系人员庞大,研究成本过高,故在基因检测初期只对 *TTR* 基因进行了突变检测。

本研究收集了汉族 FVA 一家系,对 20 名家系成员进行眼科检查和基因检测,并对其中 5 例患者行玻璃体切割术治疗,长期随访结果显示,玻璃体切割术是

治疗 FVA 的有效方法,但术后继发性青光眼发病率较高。*TTR* 基因 p. Gly103Arg 杂合突变可能是该 FVA 家系的致病突变位点。

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] 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.
- [2] Ando E, Ando Y, Okamura R, et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up [J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(4): 295-298. DOI: 10. 1136/bjo. 81. 4. 295.
- [3] 胡箭, 李静. 眼玻璃体淀粉样变性的研究现状 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(2): 230-231. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2012. 02. 047.
- [4] Doft BH, Machemer R, Skinner M, et al. Pans plans vitrectomy for vitreous amyloidosis [J]. Ophthalmol, 1987, 94(6): 607-611. DOI: 10. 1016/S0161-6420(87) 33402-5.
- [5] Herrick MK, DeBruyne K, Horoupan DS, et al. Massive leptomeningeal amyloidosis associated with a Val30Met transthyretin gene [J]. Neurology, 1996, 47(4): 988-992. DOI: 10. 1212/wnl. 47. 4. 988.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Miyahara T, Ohta K, Yamamoto Y, et al. 25-gauge vitrectomy to treat ocular complications of familial amyloid polyneuropathy [J]. J Glaucoma, 2007, 16(1): 169-170. DOI: 10. 1097/01. ijj. 0000212291. 85669. 21.
- [9] Pathak-Ray V, Pulpa V, Blyth C. Vitreous amyloidosis and secondary glaucoma—a case report [J]. Eye (Lond), 2002, 16(4): 492-494. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6700075.
- [10] Beirão NM, Matos ME, Meneres MJ, et al. Vitreous surgery impact in glaucoma development in liver transplanted familial amyloidosis ATTR V30M Portuguese patients [J]. Amyloid, 2012, 19(3): 146-151. DOI: 10. 3109/13506129. 2012. 710669.
- [11] 石一宁, 李静, 张纯涛, 等. 玻璃体淀粉样变性一家系的临床特征 [J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(6): 571-572. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2010. 06. 23.
- [12] Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases [J]. Amyloid, 2015, 22(2): 117-122. DOI: 10. 3109/13506129. 2015. 1015678.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Chen LY, Lü L, Zhang P, et al. Transthyretin Arg-83 mutation in vitreous amyloidosis [J]. Eye Sci, 2008, 24(1): 65-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4432. 2008. 01. 016.
- [17] 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.
- [18] 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.

(收稿日期: 2021-02-13 修回日期: 2021-06-06)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)