

重视早发性高度近视的遗传学诊断

盛迅伦

甘肃爱尔眼视光医院,兰州 730050

Email: shengxunlun@163.com

【摘要】 根据发病年龄,可将高度近视分为发生在学龄后的迟发性高度近视(loHM)和发生在学龄前的早发性高度近视(eoHM)。大量的遗传学研究表明 eoHM 不同于 loHM。eoHM 发病年龄在学龄前(<7岁),受环境因素(如近距离工作)影响最小,主要是由遗传因素决定。因此,eoHM 是研究高度近视发病机制的理想模型及寻找高度近视相关基因的独特资源。eoHM 可分为仅表现为高度近视的单纯型(非综合征型)以及合并眼部其他疾病或全身其他系统异常的综合征型。eoHM 与一些遗传性眼病密切相关,常常是一些遗传性眼病最早期特征,是儿童最早就诊的主要原因及临床医生发现潜在眼部疾病的重要线索。因此,对 eoHM 除了应进行详细的眼部结构和功能检查外,应高度重视遗传学筛查,明确致病基因,有助于这些疾病的早期诊断、有效干预和长期随访评估。

【关键词】 早发性高度近视; 基因; 遗传; 诊断

基金项目: 爱尔眼科医院集团爱尔眼科研究科研基金项目(LCER1-003)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210915-00517

Attaching importance to the genetic diagnosis of early-onset high myopia

Sheng Xunlun

Gansu Aier Ophthalmology and Optometry Hospital, Lanzhou 730050, China

Email: shengxunlun@163.com

【Abstract】 According to the onset age, high myopia can be divided into late-onset high myopia (loHM) and early-onset high myopia (eoHM). Numerous genetic studies have shown that eoHM is different from loHM. EoHM, a special type of high myopia before school age (<7 years old), is more likely influenced by genetic factors with less contribution from environment. Therefore, individuals with eoHM are an available group for the research of pathogenesis of high myopia as a monogenic disease, and eoHM should be a unique resource in searching for genes responsible for high myopia. EoHM can be divided into nonsyndromic type which only presents with simple high myopia without any ocular or systemic abnormalities, and syndromic type that has other ocular or systemic disorders. More often, eoHM is the earliest sign of some inherited ocular diseases and the first reason for children seeking medical attention, which is an important clue for clinicians to detect underlying eye diseases. Therefore, in addition to further specific clinical examination of ocular structure and function, high attention should be paid to genetic screening of eoHM in order to promote early diagnosis and effective intervention, and long-term follow-up assessment.

【Key words】 Early-onset high myopia (eoHM); Genes; Genetics; Diagnosis

Fund program: Aier Ophthalmic Research Fund of Aier Eye Hospital Group (LCER1-003)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210915-00517

根据等效球镜度可将近视分为低度近视和高度近视,其中高度近视定义为等效球镜度 $\leq -6.00\text{ D}^{[1]}$ 。根据发病年龄,高度近视分为发生在学龄后的迟发性高度近视(late-onset high myopia, loHM)和发生在学龄前(<7岁)的早发性高度近视(early-onset high myopia, eoHM)。eoHM 可分为仅表现为高度近视的单纯型(非综合征型),以及合并眼部其他疾病或全身其他系统异

常的综合征型。高度近视相关的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)和黄斑变性等并发症,可导致永久性视力损害,甚至盲,可造成终身的经济负担和社会负担,其已成为 30 岁以上中青年人群的主要致盲原因之一。因此,预防和控制高度近视的发生和发展是眼科医师面临的一个极大挑战,已成为重要国际公共卫生问题。近年来,随着青少年近视防控



成为热点问题, eoHM 逐渐引起眼科和遗传领域研究者的高度关注。

为了探明近视的发病机制, 国内外研究者已进行了大量的实验研究, 提出了各种假说和推测, 虽然尚没有一个理论能完整地阐明近视的病因, 但基本确定近视是环境因素和遗传因素共同作用的结果。近年来, 关于孟德尔性状 eoHM 和复杂性状 loHM 的一系列研究证实了遗传因素在高度近视发病中的作用。eoHM 患者由于发病年龄在学龄前, 受到的环境压力影响最小, 其症状主要是由遗传因素决定, 因此可为寻找高度近视相关基因提供宝贵资料。随着基因检测技术的快速发展, 我们对 eoHM 遗传因素有了更深的理解和认识。不同于 loHM, eoHM 主要以孟德尔方式遗传, 由单一的高外显率的致病基因突变所致, 几乎不受环境的影响^[2]。eoHM 与一些非综合征型遗传性眼病 (genetic eye disease, GED) 及合并全身其他系统异常的综合症型 GED 密切相关。研究表明, 在大约四分之一的 eoHM 患者中发现了导致遗传性视网膜疾病 (inherited retinal degeneration, IRD) 的致病基因突变。这些疾病早期仅仅表现为单纯高度近视不伴有其他眼部异常, 容易导致漏诊和误诊, 为其早期诊断带来了很大的困扰和挑战, 而基因检测技术的应用有助于 eoHM 患者的早期筛查和诊断。

1 充分认识儿童高度近视与眼部和全身性疾病的关联

儿童高度近视是一种与眼部和全身性疾病密切关联的疾病^[3]。一项回顾性病例系列研究发现, 高度近视儿童中约 54% 伴有全身疾病, 38% 存在与高度近视相关的眼部异常, 仅有约 8% 为单纯高度近视, 不伴任何眼部或全身异常^[4]。

1.1 儿童高度近视与眼部异常

高度近视儿童中发现的眼部异常包括: 屈光参差 (双眼屈光度差值 > 2 D)、屈光参差性弱视、斜视、眼球震颤、先天发育异常 (无虹膜、球形晶状体、后圆锥形晶体、眼缺损)、青光眼、晶状体半脱位、早产儿视网膜病变、视网膜脱离、IRD (视网膜色素变性、视锥细胞营养不良、先天性静止性夜盲、眼白化病、Stargardt 病等)。其中屈光参差性弱视、眼球震颤、先天发育异常、晶状体异常、IRD 的发生率分别为 32%、12%、10.8%、9.0% 和 8.1%^[4]。

1.2 儿童高度近视与全身疾病

高度近视儿童合并全身疾病的发生率较高。儿童高度近视与全身疾病关联模式和发病率的研究发现,

约 54% 高度近视儿童存在全身其他系统和器官的异常, 如严重的发育迟缓、极度早产、巨脑症、先天性弓形虫病、脑积水、婴儿脑膜炎后遗症、子宫内丙戊酸钠暴露、Stickler 综合征、唐氏综合征、Ehlers-Danlos 综合征、Gordon 综合征、WAGR 综合征、Noonan 综合征、Smith Magenis 综合征、Crouzon 综合征、Adams Oliver 综合征、眼皮肤白化病。这些全身疾病合并或不合并除高度近视外的其他眼部异常。其中综合征型 GED 的发生率为 26.9%, 最常见为 Stickler 综合征, 占 8%, 其次为唐氏综合征和马凡综合征, 均占 5%, Crouzon 综合征和眼皮肤白化病分别占 0.9%。其他类型的全身疾病发生率为 27.1%, 其中常见的为严重的发育迟缓, 占 11.6%, 其次为极度早产, 占 9.8%^[4]。

1.3 eoHM 与 GED

近年来, 单基因 GED 的研究发现, 一些单纯型及综合征型 GED 往往合并 eoHM, 如全色盲 (achromatopsia)、X-连锁遗传视网膜色素变性 (X-linked retinitis pigmentosa, XLRP)、家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)、先天性静止性夜盲 (congenital stationary nightblindness, CSNB)、回旋状脉络膜视网膜萎缩 (gyrate atrophy of the choroid and retina, GA)、Stickler 综合征及 DBS 综合征 (Donnai-Barrow syndrome) 等。而且 eoHM 是患者首诊的主要原因及最先引起临床医生注意的临床特征。由于眼科医生对这一类 GED 的认识与重视程度不够, 易导致这一类眼病的误诊或漏诊。

1.3.1 eoHM 与全色盲 全色盲是一种视锥细胞营养不良性疾病。其临床特征包括近视、畏光、眼球震颤、色觉丧失、视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 检查显示视锥细胞反应呈现熄灭型而视杆细胞反应基本正常。全色盲多伴有 eoHM, 眼底检查正常, 有些患者畏光、眼球震颤不明显^[5]。如对该病认识不足, 未进一步做色觉及 ERG 等相关检查容易误诊为单纯性高度近视及屈光不正性弱视。

1.3.2 eoHM 与 XLRP 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 主要以视锥细胞和视杆细胞的变性、凋亡为特征的遗传性疾病。RP 常伴有近视及散光, 发生率可高达 75%。其遗传方式主要有常染色体显性 (autosomal dominant, AD) 遗传、常染色体隐性 (autosomal recessive, AR) 遗传、XLRP。XLRP 约占所有 RP 的 15%。一些研究发现 RPGR 基因突变携带者在男性中表现为典型的 RP 合并中高度近视, 在女性中最具特征性的临床表现为高度近视^[6-7]。如果不仔

细询问患者家族史及进行基因检测,女性 *RPCR* 基因突变携带者常误诊为单纯性高度近视。

1.3.3 eoHM 与 FEVR FEVR 是一种以视网膜血管发育异常为特征的遗传性眼底病,占儿童致盲眼病的 13%~16%。FEVR 儿童多合并高度近视^[8]。由于 FEVR 病变多位于视网膜周边,常规眼底检查难以发现,仅在荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 检查时发现周边视网膜血管的异常。由于儿童周边眼底检查较难实施,而且轻度 FEVR 因缺少 FFA 检查而经常被忽略,导致其早期临床诊断时容易漏诊,且常误诊为单纯性高度近视、屈光不正性弱视及屈光参差性弱视。

1.3.4 eoHM 与 CSNB CSNB 是一种具有遗传性、非进展性的视网膜病变。根据视杆细胞受损情况可进一步分为 2 个亚型,即视杆系统无功能的完全型 CSNB 和视杆系统保留有一定功能的不完全型 CSNB。完全型 CSNB 患者多伴有中度到高度近视^[9]。这 2 种类型的 CSNB 患者眼底基本正常。CSNB 具有诊断价值的特征性改变是暗适应曲线和全视野 ERG 的异常。由于大部分 CSNB 患者早期初诊主诉视物模糊,仅少数患者主诉夜盲,眼科医师容易忽视对患者的 ERG 检查,因此常误诊为单纯性高度近视及屈光不正性弱视。

1.3.5 eoHM 与 GA GA 是 AR 遗传脉络膜视网膜萎缩性疾病。临床表现为高度近视、夜盲及周围视野的丧失。最典型的特征为眼底回旋状病变和高鸟氨酸血症。90% 的 GA 患者伴有 -6.00~-10.00 D 高度近视和 2.00 D 以上的散光^[10]。大部分 GA 患者 10 岁左右出现夜盲。由于现代人工照明的范围越来越大,早期患者很难察觉夜视力差,最先引起患者及临床医生注意的往往是 eoHM 或高度散光。由于患者早期矫正视力正常且眼底后极部多表现正常,因此 GA 早期易误诊为高度近视及屈光不正性弱视。

1.3.6 eoHM 与 Stickler 综合征 Stickler 综合征是 AD 性胶原结缔组织疾病。以眼部、口面部、关节及听觉损伤为特征性病变。其中,眼部病变尤为突出,亦最严重,部分患者仅有眼部表型。Stickler 综合征患者中近视的发生率大于 75%,通常是 eoHM,多于 6 岁之前出现,近视度数稳定^[11]。在临床上很难识别以眼部异常为主的 Stickler 综合征,易误诊为单纯性高度近视及屈光不正性弱视,需进一步做基因检测进行确诊。

1.3.7 eoHM 与 DBS 综合征 眼部异常是 DBS 综合征的主要特征,包括高度近视、视网膜脱离、眼距过宽、眼球突出、虹膜发育不全。有些患儿仅有非常轻微的全身其他器官的异常,但普遍存在先天性超高度近

视^[12]。

以上研究结果表明 eoHM 可能是这些疾病的第一个征象,是儿童最早就诊的原因及临床医生发现潜在眼部疾病的重要线索。因此,应对 eoHM 患儿进行详细的眼部结构和功能检查,以及必要的全身检查。

2 充分认识遗传因素在 eoHM 发病机制中的作用

国内外大量的研究已证实遗传因素在高度近视的发生和发展中起着重要作用。大多数高度近视是受遗传和环境控制的复杂症状,但 eoHM 是符合孟德尔遗传规律的单基因遗传病,遗传方式包括 AD、AR 和 XL。eoHM 发生在学龄前,受环境影响最小,且具有不同的临床特征,是高度近视单基因研究的理想模型及鉴定高度近视相关基因的独特资源^[13]。

2.1 eoHM 相关基因

运用全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 已经确定 *PRSS56*、*BMP3*、*KCNQ5*、*LAMA2*、*TOX*、*TJP2*、*RDH5*、*ZIC2*、*RASGRF1*、*GJD2*、*RBFOX1* 和 *SHISA6* 等 12 个基因与高度近视的发生密切相关。但 eoHM 与这 12 个基因的变异没有显著的相关性^[14]。运用候选基因分析在高度近视患者中发现 7 个相关基因 *SCO2*、*ZNF644*、*LRPAP1*、*SLC39A5*、*LEPREL1*、*CTSH* 和 *P4HA2*。在一些 eoHM 的家系中也鉴定出这些已知基因的突变^[15-16]。在过去的十年中,随着测序技术有了快速发展,新一代高通量测序 (next generation sequencing, NGS) 技术出现,致病基因突变分析开始得到广泛运用。全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 技术已成为鉴定孟德尔遗传眼病相关基因突变的主要方法。通过连锁分析结合 WES (或仅采用 WES) 技术,已鉴定出 17 个与 eoHM 相关的基因,包括 AD 遗传基因 (*ZNF644*、*SCO2*、*SLC39A5*、*CCDC111*、*P4HA2*、*BSG*、*CPSF1*、*NDUFAF7*、*TNFRSF21*、*XYLT1* 和 *DZIP1*)、AR 遗传基因 (*LRPAP1*、*CTSH* 和 *Leprel*) 和 XL 基因 (*LOXL3*、*ARR3*、*OPN1LW*、*DZIP1* 和 *XYLT1*)^[13,17]。

2.2 eoHM 与 *ARR3* 基因

Myopia-26 是一种罕见的单基因疾病,其特征是高度近视开始于女性儿童早期,并可能在中年进展为盲^[2]。该类型 eoHM 是迄今所发现的第一种与 *ARR3* 基因突变相关的人类疾病。尽管在 X 染色体上发现 *ARR3* 基因突变,但矛盾的是该基因突变只影响女性表型,男性携带者表现为无症状。对 4 个 eoHM 大家系进行遗传研究,发现一种特殊的遗传模式,4 个家系中共有 40 名女性成员表现为 eoHM,而男性成员均表现

正常;基于全基因组连锁扫描和 WES,在 *ARR3* 基因 (OMIM 301770) 上检测到 4 个不同的致病突变,该突变在 4 个家系中与表型共分离,所有携带 *ARR3* 杂合突变的女性成员均表现为 eoHM,而所有携带 *ARR3* 半合子突变的男性成员均未受累;*ARR3* 基因突变和 eoHM 在 4 个家系中的传递显示了 X 连锁仅限于女性发病的不同寻常的遗传模式,这种模式与标准的 X 连锁隐性遗传相反^[2,18]。

2.3 eoHM 与 RetNet 基因

利用高通量测序技术, eoHM 也被确认为由一系列已知基因突变引起的各种形式的单纯型 IRD 及综合征型 GED 的表型之一,包括 *RP2* 和 *RPGR* 基因与 *RP*, *NYX*, *CACNA1F*, *GRM6*, *GNAT1*, *LRIT3*, *TRPM1* 基因与 *CSNB*, *TSPAN12* 和 *FZD4* 基因与 *FEVR*, *PDE6C* 和 *PDE6B* 基因与全色盲, *PRPH2* 基因与 Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA), *GUCY2D* 和 *OPN1LW* 基因与锥杆细胞营养不良 (cone-rod retinal dystrophy, CORD), *OAT* 基因与 GA, *OPA1* 基因与常染色体显性遗传视神经萎缩 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA), *PAX2* 基因与肾-视神经乳头缺损综合征 (renal-coloboma syndrome, RCS), *COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1* 和 *COL9A2* 基因与 Stickler 综合征, *FBN1* 基因与马凡综合征, *COL18A1* 基因与 Knobloch 综合征, *LRP2* 基因与 DBS 综合征^[5,12,15,19-22]。RetNet 是 IRD 基因目录数据库 (<https://sph.uth.edu/retnet/>), 该数据库收录 IRD 相关基因和位点以及与 Stickler 综合征、马凡综合征和 Knobloch 综合征相关的 3 个基因 *COL9A2*, *FBN1* 和 *COL18A1* (以下简称 RetNet 基因)。2 项 eoHM 的队列研究采用 WES 测序分析 234 个 RetNet 基因, 23.8% 的 eoHM 先证者在 34 个 RetNet 基因 (34/234) 上检测到致病性突变位点; 其中 74.6% 为 AD 基因杂合突变, 8.5% 为 AR 基因复合杂合突变, 19.7% 为 XL 基因半合子或杂合突变; 在这 34 个 RetNet 基因中, 有 11 个是已知的可以导致高度近视表型的基因。在 23.8% 的 eoHM 先证者中检测到 RetNet 基因突变, 包括 *COL2A1*, *COL11A1*, *PRPH2*, *FBN1*, *GNAT1*, *PAX2*, *GUCY2D*, *TSPAN12*, *CACNA1F*, *RPGR*, *CRX*, *OPA1*, *RHO*, *JAG1*, *TRPM1*, *FZD4*, *RGR*, *PDE6C*, *USH2A*, *AHI1*, *RIMS1*, *OPA3*, *ROM1* 等 34 个基因。其中在 56.6%~62.0% 的 eoHM 先证者中检测到具有高度近视表型的 RetNet 基因突变, 包括 *COL2A1*, *COL11A1*, *PRPH2*, *FBN1*, *GNAT1*, *OPA1*, *PAX2*, *GUCY2D*, *TSPAN12*, *CACNA1F* 和 *RPGR* 等 11 个基因。这些基因是导致 Stickler 综合征、RP、马凡综合征、

FEVR、ADOA、CSNB 等 GED 的致病基因。而在 loHM 中, 仅有 7.2% 先证者检测到 RetNet 基因突变; 14.3% 先证者检测到具有高度近视表型的 RetNet 基因突变^[15,18]。上述结果表明, 相当一部分 eoHM 与 RetNet 基因突变有关。这些研究结果提供了初步的遗传学证据, 表明 eoHM 不同于 loHM。因此, 其他导致 IRD 以及高度近视相关综合征的基因可能是筛查 eoHM 患者突变的候选基因。对这些突变的功能研究以及对突变携带者及其家庭成员相关表型更广泛的研究可能为探索高度近视的发病机制提供有价值的信息。

3 重视 eoHM 的遗传学诊断

以往, 眼底疾病的诊断主要依据眼科影像学 and 视觉电生理 2 大类技术。但是这 2 类诊断技术的共同特点都是针对疾病的表型改变建立诊断标准, 而表型的改变常常在疾病的中晚期才出现, 在很多情况下也不够特异。因此如果仅凭临床表现进行诊断, 准确性较低, 且不能从致病原因上做出明确诊断。随着人类基因组计划的完成和 NGS 技术的普遍应用, 基因诊断技术正在不断发展。遗传病的基因诊断, 是通过在基因水平上对核苷酸碱基序列变异的检测, 从遗传物质的分子水平上揭示疾病发生的原因和分子机制。基因检测技术的建立使 GED 的诊断技术更为完善和精准。

一项在 eoHM 患者中筛查 IRD 相关基因突变的队列研究表明, 所有纳入的 eoHM 患者均无 IRD 症状或明显的眼底改变^[15]。因此, 高度近视可能是这些基因突变导致的眼底改变的早期特征。由于眼科医生对这一类 GED 的认识与重视程度不够, 易导致误诊或漏诊。因此对 eoHM 患者除了进行详细的眼部结构和功能检查外, 应充分利用最先进的基因检测技术, 从基因水平对患者进行致病基因的检测, 明确携带的致病基因, 才能加强辅助临床随诊和干预, 让医生的诊治更精准。如 *COL2A1* 和 *COL11A1* 基因突变是 Stickler 综合征的 2 个常见致病基因。而高度近视是 Stickler 综合征常见的临床特征。*COL2A1* 基因的一些突变只导致眼型 Stickler 综合征 (ocular-only Stickler syndrome, 眼型-STL), 表现为高度近视及相关并发症, 如视网膜脱离、玻璃体变性和白内障, 但无除眼部以外的其他器官的异常。在临床上, 常常难以辨别单纯性高度近视与以眼部异常为主的 Stickler 综合征^[13,15]。因此, 研究 eoHM 患者中 *COL2A1* 和 *COL11A1* 的突变变得非常重要, 特别是对于 Stickler 综合征的早期诊断和早期干预, 因为对该类患者进行诊断并及早预防性冷冻治疗可以降低视网膜脱离的风险。

关于 eoHM 的遗传学研究表明,在大约四分之一的 eoHM 先证者中发现了 RetNet 基因突变^[15]。这些患者 RetNet 基因突变频率高,可为基因筛查和进一步开展相关的特异性临床检查提供线索,促进某些疾病的长期随访评估和及时治疗。同时提示我们其他导致视网膜营养不良以及高度近视相关综合征的基因可能是筛查 eoHM 患者致病突变的候选基因。

4 重视 eoHM 基因筛查策略选择

目前常用的基因检测方法包括目标序列捕获测序(靶向测序集合, panel)、WES、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)和 Sanger 测序。如何选择高效、精准、经济实用的检测方法,是临床医生面临的挑战。尽管 NGS 的出现让测序成本一降再降,但有时候整个基因组的测序并不是必需的,甚至会适得其反。相反,对其中一小部分基因进行测序更为明智。目前,通过靶向富集策略,可以减少某些项目的测序量,加快检测进度并降低成本,同时减轻数据分析的负担。以外显子组为例,它仅占基因组的 1%~2%,但却包含有 85% 的已知致病突变。因此,与 WGS 相比,WES 测序相当于减少了 98% 的测序工作。显而易见,靶向测序集合也可以大大减轻检测负担。临床工作中,对收集的 eoHM 患者进行基因检测时,应综合考虑各种因素,合理选择检测方法:

1) 临床表现典型、疑似某种遗传病的患者:①拟诊断疾病有多个相关致病基因,可采用包含多个相关基因外显子靶向捕获及二代测序进行检测;②拟诊断疾病仅有 1 个致病基因时,可采用一代测序(Sanger 测序)对候选基因进行检测。如果检测结果阴性,为提高检出率、明确诊断,可采用 WES 进行扩展性检测。

2) 对应疾病模糊的患者 应首先采用 WES 测序技术。如果 WES 检测结果阴性,采用 WGS 进行扩展性检测,同时要考虑是否为拷贝数变异或动态突变等。

3) 靶向测序套餐的选择 对于具有典型临床表型的 GED 患者,可以选择单病种已知相关致病基因的靶向测序套餐。如全色盲的致病基因有 *CNGA3*、*CNGB3*、*PDE6C*、*NAT2*、*PDE6H* 和 *ATF6*,可选择包括这 6 个已知基因的单病种靶向测序套餐;目前与 RP 相关的已知致病基因有 100 多个,其中有一部分基因可导致 COD、CORD、LCA 和遗传性黄斑营养不良等疾病,因此可设计成包括有已知致病基因的单病种靶向测序套餐,也可设计成包含所有 IRD 的靶向测序套餐。目前,除 WES 外,其余芯片在费用、时间及数据分析方面

均相似,考虑到疾病表型的相互重叠和非典型性,推荐使用包含全部 GED 的大容量芯片。

4) 共分离分析方法的选择 对二代测序检测到的候选基因突变,一定要进行共分离验证。过去大多数的 NGS(二代测序)检查是“单人再验证”模式,即只检测一个患者,再从众多变异中挑选一两个可疑致病的突变位点进行父母的一代测序,来验证是否符合共分离。近年来,研究者开始采取家系(Trios)模式进行检测^[23]。Trios 模式就是对全家系成员做检测,至少要对家系核心成员患儿及其生物学父母 3 个人(Trios, 标准家系)同时做二代测序,然后对这 3 个人的测序数据进行平行比对,借助遗传学共分离原则筛选致病突变。虽然家系模式检测成本高,但会对诊断阳性率和准确性的提高带来非常大的帮助。Trios 模式一方面可以借助共分离分析提高诊断阳性率,另一方面可以借助共分离分析过滤掉非致病基因变异。

5 结语

大量的遗传学研究表明 eoHM 与 loHM 有较大差异。eoHM 主要以孟德尔方式遗传,表现为单一的高外显率的致病基因突变,几乎不受环境因素的影响。eoHM 具有不同的临床特征,是鉴定高度近视相关基因的独特资源。eoHM 是一些基因突变导致的 GED 的早期特征,可能是患儿早期就诊的原因及临床医生发现潜在眼部疾病的重要线索。因此对 eoHM 患者除了进行详细的眼部结构和功能检查外,还应高度重视 eoHM 的基因诊断,利用最先进的基因检测技术,从基因水平对 eoHM 进行致病基因的检测,明确携带的致病基因,加强 eoHM 临床随访和干预,提升 eoHM 诊治的精准性。随着遗传学研究的进展和基因检测技术的进步,新的 eoHM 诊疗理念将会被构建,以不断提升 eoHM 精准诊治和预防水平。

利益冲突 作者声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. World report on vision[M]. Geneva: World Health Organization, 2019: 42-43.
- [2] Széll N, Fehér T, Maróti Z, et al. Myopia-26, the female-limited form of early-onset high myopia, occurring in a European family [J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 45 [2021-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33482870>. DOI: 10.1186/s13023-021-01673-z.
- [3] Logan NS, Gilmartin B, Marr JE, et al. Community-based study of the association of high myopia in children with ocular and systemic disease [J]. Optom Vis Sci, 2004, 81(1): 11-13. DOI: 10.1097/00006324-200401000-00004.
- [4] Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, et al. Associations of high myopia in childhood [J]. Eye (Lond), 2001, 15(Pt 1): 70-74. DOI: 10.

- 1038/eye. 2001. 17.
- [5] Yuan S, Qi R, Fang X, et al. Two novel *PDE6C* gene mutations in Chinese family with achromatopsia [J]. *Ophthalmic Genet*, 2020, 41(6): 591-598. DOI: 10. 1080/13816810. 2020. 1802762.
- [6] Sheng X, Li Z, Zhang X, et al. A novel mutation in retinitis pigmentosa GTPase regulator gene with a distinctive retinitis pigmentosa phenotype in a Chinese family [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1620-1628.
- [7] Jin ZB, Gu F, Ma X, et al. Identification of a novel *RPGR* exon *ORF15* mutation in a family with X-linked retinitis pigmentosa [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(10): 1407-1412. DOI: 10. 1001/archoph. 125. 10. 1407.
- [8] Yang CI, Chen SN, Yang ML. Excessive myopia and anisometropia associated with familial exudative vitreoretinopathy [J]. *Chang Gung Med J*, 2002, 25(6): 388-392.
- [9] 盛迅伦, 庄文娟. 遗传性眼病的基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 11.
- [10] Büyüktortop N, Alp MN, Sivri S, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: a case report [J]. *Turk J Pediatr*, 2011, 53(1): 94-96.
- [11] Parma ES, Körkkö J, Hagler WS, et al. Radial perivascular retinal degeneration: a key to the clinical diagnosis of an ocular variant of Stickler syndrome with minimal or no systemic manifestations [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(5): 728-734. DOI: 10. 1016/s0002-9394(02) 01646-x.
- [12] Khan AO, Ghazi NG. The distinct optic disk and peripapillary appearance in Donnai-Barrow syndrome [J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(3): 321-324. DOI: 10. 1080/13816810. 2018. 1430245.
- [13] Sun W, Xiao X, Li S, et al. A novel deep intronic *COL2A1* mutation in a family with early-onset high myopia/ocular-only Stickler syndrome [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(3): 281-288. DOI: 10. 1111/opo. 12682.
- [14] Li J, Jiang D, Xiao X, et al. Evaluation of 12 myopia-associated genes in Chinese patients with high myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 722-729. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14880.
- [15] Sun W, Huang L, Xu Y, et al. Exome sequencing on 298 probands with early-onset high myopia: approximately one-fourth show potential pathogenic mutations in RetNet genes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 8365-8372. DOI: 10. 1167/iovs. 15-17555.
- [16] 杨琳, 李拓, 蔡小军, 等. 土家族高度近视患者 *P4HA2* 基因突变筛查 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(9): 736-739. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 09. 010.
- Yang L, Li T, Cai XJ, et al. Mutation screen of *P4HA2* gene in Tujia high myopia patients [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(9): 736-739. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 09. 010.
- [17] Lee JK, Kim H, Park YM, et al. Mutations in *DZIP1* and *XYLT1* are associated with nonsyndromic early onset high myopia in the Korean population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(4): 395-397. DOI: 10. 1080/13816810. 2016. 1232415.
- [18] Xiao X, Li S, Jia X, et al. X-linked heterozygous mutations in *ARR3* cause female-limited early onset high myopia [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 1257-1266.
- [19] Zhou L, Xiao X, Li S, et al. Frequent mutations of RetNet genes in eoHM: further confirmation in 325 probands and comparison with late-onset high myopia based on exome sequencing [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 171: 76-91. DOI: 10. 1016/j. exer. 2018. 02. 007.
- [20] Zhou L, Li T, Xing YQ, et al. Novel TRPM1 mutations in two Chinese families with early-onset high myopia, with or without complete congenital stationary night blindness [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(10): 1396-1402. DOI: 10. 18240/ijo. 2016. 10. 05.
- [21] 李凤荣, 周崎, 李惠, 等. I 型 Stickler 综合征家系临床和基因突变研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(10): 941-944. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 10. 020.
- Li FR, Zhou Q, Li H, et al. Clinical and genetic research in a Chinese family with Stickler syndrome type I [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(10): 941-944. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 10. 020.
- [22] 吴众, 施晓萌, 李亚, 等. *OPN1LW* 基因内含子新的剪切变异相关的 X 染色体连锁遗传性视杆视锥细胞营养不良 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(11): 957-961. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200923-00662.
- Wu Z, Shi XM, Li Y, et al. X linked rod-cone dystrophy associated with a novel splicing variation in the intron of *OPN1LW* gene [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(11): 957-961. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200923-00662.
- [23] Jin ZB, Wu J, Huang XF, et al. Trio-based exome sequencing arrests de novo mutations in early-onset high myopia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(16): 4219-4224. DOI: 10. 1073/pnas. 1615970114.

(收稿日期: 2021-09-15 修回日期: 2021-10-12)

(本文编辑: 张宇)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……后插页

遵法明片 惠州市百吉瑞医药有限公司……后插页

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……后插页

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……后插页

欧蓝(人工晶状体) 天津高视晶品医疗技术有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底