

Best 病临床表现及 *BEST1* 基因突变研究进展

杨尚英 综述 盛迅伦 审校

宁夏回族自治区人民医院眼科 宁夏眼科医院, 银川 750001

通信作者: 盛迅伦, Email: shengxunlun@163.com

【摘要】 Best 病是一组由 *BEST1* 基因突变导致的遗传性黄斑营养不良性疾病, 包括 Best 卵黄样黄斑营养不良、成年型卵黄样黄斑营养不良、常染色体显性遗传玻璃体视网膜脉络膜病、常染色体隐性遗传 Best 病。其主要病理机制是原发病变位于视网膜色素上皮层, 进而影响光感受器细胞。*BEST1* 基因突变除造成黄斑病变之外, 还潜在影响眼球的发育, 甚至发生闭角型青光眼、脉络膜新生血管等严重并发症。Best 病具有高度遗传和临床异质性。相同的 *BEST1* 基因致病突变位点可导致不同的临床表型。且临床表型复杂多样, 存在极大的可变性, 给临床医师带来极大的困惑, 常常容易误诊、漏诊。本综述旨在总结分析 Best 病的临床表现及与其相关的 *BEST1* 基因突变的研究进展, 以期提高临床医生对这一类疾病的认识, 为临床及今后的研究工作提供参考。

【关键词】 Best 病; *BEST1* 基因; 临床表现; 基因突变

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81760180); 宁夏回族自治区重点研发项目 (2021BEG02045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200921-00659

Progress in the research on clinical features of Bestrophinopathies and mutations in *BEST1* gene

Yang Shangying, Sheng Xunlun

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750001, China

Corresponding author: Sheng Xunlun, Email: shengxunlun@163.com

【Abstract】 Bestrophinopathies are a group of inherited macular dystrophies caused by *BEST1* gene mutations including Best vitelliform macular dystrophy, adult-onset vitelliform macular dystrophy, autosomal dominant vitreoretinopathopathy and autosomal recessive bestrophinopathy. The main pathological mechanism of bestrophinopathies is that the primary lesion located in the retinal pigment epithelium will affect the photoreceptor cells. The mutations in *BEST1* gene not only result in macular lesions, but also potentially affect the development of eyeball, and even cause serious complications such as angle-closure glaucoma and choroidal neovascularization. It is highly heritable and clinically heterogeneous. The same pathogenic mutation site in *BEST1* can lead to different clinical phenotypes, which are complex and varied and can bring great confusion to clinicians, causing misdiagnosis and missed diagnosis the disease. This review aimed to summarize and analyze the clinical manifestations of bestrophinopathies and the research progress in *BEST1* gene mutations, so as to improve the understanding of clinicians toward this kind of disease and provide reference for clinical practice and future research.

【Key words】 Bestrophinopathies; *BEST1* gene; Clinical features; Gene mutation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81760180); Key R & D project of Ningxia Hui Autonomous Region (2021BEG02045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200921-00659

Best 病是一组由 *BEST1* 基因突变导致的遗传性黄斑营养不良性疾病, 其中 Best 卵黄样黄斑营养不良 (Best vitelliform macular dystrophy, BVMD) 是首个被发现的由 *BEST1* 基因突变引起的常见遗传性视网膜疾病。后来发现该突变也可以引起常染色体显性遗传玻璃体视网膜脉络膜病 (autosomal dominant

vitreoretinopathopathy, ADVIRC) 和常染色体隐性遗传 Best 病 (autosomal recessive bestrophinopathies, ARB)。在 ADVIRC 和 ARB 中, *BEST1* 基因突变不仅导致视网膜病变, 同时也潜在影响整个眼球的发育^[1-2]。本文就 Best 病的临床表现及与其相关的 *BEST1* 基因突变的研究进展进行综述。

1 BEST1 基因

BEST1 基因又称 VMD2, 主要定位于常染色体 11q12-13, 大小约 980 kb, 包含 13 个外显子, 编码 bestrophin-1 蛋白。BEST1 基因主要在视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中表达, 此外在肾、脑、脊髓、睾丸中也有少量表达^[3]。BEST1 基因突变大部分是错义突变, 少部分为剪接位点突变和同义突变^[2]。至今国内外已发现 350 余种突变与 Best 病相关。

Bestrophin-1 蛋白是一个古老的蛋白质家族, 在几乎所有被研究的生物体中均有发现^[4]。其是由 585 个氨基酸组成的多功能膜整合蛋白, 在 RPE 细胞膜基底侧和胞质中均有活性, 具有氯离子通道活性及调节细胞内钙离子通道等功能; 其特征是在 RPE 细胞内积累脂褐素样物质^[5], 造成视网膜结构和功能障碍, 从而引起一系列疾病, 如 BVMD、成年型卵黄样黄斑营养不良 (adult-onset vitelliform macular dystrophy, AVMD)、ADVIRC、ARB、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)、Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA)、常染色体显性遗传小角膜、锥杆细胞营养不良 (rod-cone dystrophy, CORD) 和早发性白内障等, 此外还潜在影响眼球发育^[6-7]。

2 BEST1 基因型与疾病相关临床表型

2.1 BEST1 基因突变与 BVMD 和 AVMD

BVMD 也称青少年型卵黄样黄斑变性, 1905 年德国眼科医师 Frederich Best 首先较详细地报道了该病, 其在一常染色体显性遗传家系的 59 名成员中发现 8 人患特殊表型的黄斑变性, 并以他的名字命名为 Best 病。AVMD 则是 1974 年首次由 Gass^[8] 报道。目前 BEST1 和 PRPH2 是与 AVMD 表型有关的 2 个主要基因。部分研究者认为 AVMD 与 BVMD 临床表现及基因谱有明显不同; 但也有研究者认为 AVMD 是 BVMD 在成人发病的一种表现形式, 且部分报道证实 AVMD 符合常染色体显性遗传方式, 与 BVMD 的表型有重叠部分。

2.1.1 BVMD 和 AVMD 基因型 BVMD 遗传方式为常染色体显性遗传。BEST1 基因突变类型多为杂合错义突变, BVMD 是由 BEST1 基因杂合突变引起。在 BVMD 家系患者和散发患者中已发现 200 多种 BEST1 基因突变, 其中绝大部分都是错义突变, 也有少量其他类型突变, 如碱基缺失 (p. ile295del, c. 1574delCA) 导致的移码突变。Bestrophin-1 蛋白主要位于 RPE 的基底外侧, 可能形成 4~5 个跨膜区域钙离子通道的低聚物^[9]。不同的 BEST1 基因突变对 bestrophin-1 蛋白的定位有不同的影响, 但突变的最终结果均可抑制氯离子通道活性。离子通道活性的抑制是由于质膜上缺少 bestrophin-1 蛋白。Bestrophin-1 蛋白功能损害还有可能抑制电压依赖性 Ca²⁺ 通道或 HCO₃⁻ 通道。视网膜上 bestrophin-1 蛋白的表达区域有所不同, 视网膜周边要比黄斑区多, 这种表达的不同可能会导致黄斑区该蛋白功能的缺失更加明显, 这可以解释为什么 BVMD 主要影响黄斑区功能。

根据 Krämer 等^[10] 报道, BVMD 家系患者中 BEST1 基因突变的检出率为 96%, 散发患者中检出率为 69%。与 Gao 等^[11]

报道的 BVMD 错义突变检出率可高达 97.78% 一致。在 BVMD 中, BEST1 基因突变位点多集中在 4 个特定区域, 即第 2、4、6 和 8 外显子序列, 6~30、80~104、221~243 和 293~312 4 个氨基酸区域, 均接近或存在于 RPE 细胞质膜中^[12-13]。除 BEST1 基因外, 西方人群中有关于 PRPH2、IMPG1、IMPG2 基因突变导致 BVMD 和 AVMD 的报道^[14-16], 本文主要综合性分析描述 BEST1 基因突变导致的 Best 病。

2.1.2 BVMD 和 AVMD 临床表现 BVMD 发病年龄为 3~60 岁, 通常在学龄前或青少年阶段发病, 以 3~15 岁多见 (即青少年型 BVMD), 平均发病年龄为 6 岁, 但大多数患者于 40 岁以后开始出现视力下降。就诊时间取决于卵黄样损害的出现时间和状态。双眼中心视力逐渐下降或不伴视物变形, 视力变化多样, 但相对较好, 下降速度较慢, 绝大多数患者至少单眼可以终身保留阅读视力。色觉可能正常, 也可能会有红色觉异常。典型的 BVMD 眼底表现为黄斑区黄色、卵圆形微隆起病灶, 大小为 1/3~1 个视盘直径 (disc diameter, DD), 边界清楚, 部分病例在病灶旁可见小的黄色斑点和/或病灶中心色素点。BVMD 还可能与前节异常 (浅前房、窄房角和闭角型青光眼) 有关, 如 Xuan 等^[17] 报道的 87 例 BVMD 患者中 2 例发生了闭角型青光眼并进行了手术治疗。

根据眼底表现, BVMD 分为 5 期: (1) 卵黄病变前期 黄斑区正常, 眼电图 (electrooculogram, EOG) Arden 比值光峰/暗谷 (L/D) 小于 1.55; (2) 卵黄病变期 早期黄斑区出现卵黄样物质, 病灶大小为 0.5~3 个 DD, 似“鸡蛋黄”样, 后期可退变为“煎鸡蛋”样, 且 EOG 异常; 以上两期病情相对稳定, 视力正常或轻度下降; (3) 假性前房积脓期 卵黄样物质部分吸收所致, 形成液体平面; (4) 卵黄破碎期 卵黄样物质完全吸收, 破碎成“炒鸡蛋”样形状, 部分患者视网膜下新生血管形成、出血、渗出, 最后机化成瘢痕; (5) 萎缩期 黄斑区视网膜、脉络膜萎缩, 色素脱失和堆积及脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成。后三期为疾病进展期, 表现为病情进展速度快, 视力下降显著, 可有双眼病情进展速度不一, 病情变化有所差异等。随着疾病发展, 可出现一种少见 (发病率 <10%) 但严重的并发症, 黄斑区视网膜下新生血管形成。

BVMD 眼底影像特征: (1) 荧光素眼底血管造影 在疾病不同的分期有不同表现, 在卵黄病变期时, 造影早期病变部位遮挡脉络膜背景荧光, 造影晚期卵黄病变表现为无荧光或弱荧光; 在随后的病程变化过程中, 当卵黄样物质破碎, 荧光造影显示病变内部片状的强荧光, 晚期荧光素着染; 萎缩期时可见萎缩区域内脉络膜大血管。(2) 眼底自发荧光 卵黄样物质呈现强荧光, 萎缩期呈自发弱荧光。检眼镜不能辨别出轻微的病变, 但眼底自发荧光图像可以辨别出轻微的损害, 并可证明病变的存在, 是随访的有效手段。(3) 红外光 可以识别 BVMD 的卵黄病变前期^[18], 病灶区为弱荧光, 当出现浆液性视网膜脱离时, 病灶区内出现不均匀的弱高荧光灶。(4) 吲哚菁绿血管造影 吲哚菁绿对鉴别视网膜下出血和渗出是否是由视网膜下新生血管引起的有一定帮助。(5) 光相干断层扫描 卵黄样物质沉着于视网膜神经感觉层下、光感受器 (视锥细胞) IS/OS

复合体与 RPE 层之间,常伴有视网膜神经感觉层浆液性脱离。RPE 下可见脉络膜小疣样物。此外,很多患者可见 RPE 层下纤维小结。由于 RPE 的异常,在 BVMD 萎缩期,视网膜全层变薄。然而,当一些病例伴有视网膜神经感觉层浆液性脱离时,由于光感受器和 RPE 轻度萎缩,在 BVMD 萎缩期,内层视网膜仍然可保留较正常的厚度。(6)光相干断层扫描血管成像 光相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种快速、非侵入的血流成像技术, BVMD 患者 OCTA 可表现为视网膜表层、深层及脉络膜毛细血管层血管异常,以脉络膜毛细血管层异常为著。OCTA 不仅可定性分析血管表现,还可定量量化血管变化,从而实现监测 BVMD 的病情变化与进展^[19-20]。虽然 OCTA 提供了精确的血管表现,但其无法检测到渗漏,也无法为 CNV 的诊断提供基础。

BVMD 电生理检查特点:全视野视网膜电图(electroretinogram, ERG)在 BVMD 各个阶段均正常,少数患者 ERG 暗适应和 30 Hz 闪光异常。大多数 BVMD 患者黄斑区多焦 ERG 异常,中央区 N1 和 P1 波反应振幅和时间均受到影响。EOG 是反映 RPE 层功能的指标之一,是 BVMD 患者临床诊断的特殊指征,表现为 Arden 比指数显著下降(即 L/D 通常 ≤ 1.5)。BEST1 基因突变携带者的 L/D 通常也低于正常值。

AVMD 与 BVMD 的表型有重叠部分。与 BVMD 相比, AVMD 发病年龄较晚,通常为 40 岁以后(平均 50 岁),女性受累几率相对较高,患者可因视力轻微下降和/或视物变形就诊,有时伴有轻度畏光和/或中央视野缺损,且发病隐匿,临床表现不典型,病情进展缓慢,所以很难确定遗传方式。L/D 正常或仅轻微降低,视力轻微下降并长期处于稳定阶段。目前尚不清楚 AVMD 和 BVMD 之间是否有显著差异, AVMD 很可能与较轻的 BVMD 病例没有区别。可见, AVMD 的分子机制、基因突变谱尚不明确,诊断标准也尚无严格共识,仍需要大样本的基因型和临床表型研究。

AVMD 和 BVMD 出现黄斑区视网膜下新生血管通常会导致视力急剧下降,激光光凝和光动力治疗对新生血管均有较好的疗效。此外,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物对于这类患者也能有很好的疗效,出血吸收后视力会明显提高。

2.2 BEST1 基因突变与 ARB

ARB 是 2008 年由 Burgess 等^[21]首次报道的一种视网膜营养不良疾病,其突变类型为纯合突变或复合杂合突变。典型的临床特征为黄斑区近周边部视网膜可见较多黄白色斑点样沉着物^[3,22]。黄斑 OCT 检查可见黄斑区视网膜神经上皮层脱离,神经上皮层内多个液性暗区(囊腔)。L/D 明显下降,常伴有闭角型青光眼。

2.2.1 ARB 基因型 ARB 遗传方式为常染色体隐性遗传, BEST1 基因突变的类型为纯合突变或复合杂合突变(双等位基因突变)。Burgess 等^[21]报道的 5 个 ARB 家系 7 例患者是由 BEST1 基因复合杂合突变引起的。目前已发现至少 35 种复合杂合突变和纯合突变可导致 ARB,其中复合杂合突变占多数。大多数为错义突变,少数为同义突变、无义突变或基因缺失。但是, BEST1 基因突变所致表型有高度的异质性,从 ARB、非典

型 BVMD 到 RP 均可出现。表型的严重程度与纯合子状态有关。纯合子突变会导致典型的 ARB 表型,复合杂合突变则导致非典型 BVMD(BVMD 表型和 AVMD 表型)^[3,23-24]。这种变异可能受外界环境影响,也可能是双等位基因上不同突变之间的相互作用所导致。

Sheng 等^[23]在 1 个近亲结婚 ARB 家系 5 例患者 BEST1 基因检测到 1 个新的纯合突变 c. 752G>A(p. C251Y),其临床表型为典型的 ARB 表型。房心荷等^[24]报道 1 个 ARB 家系,在先证者 BEST1 基因上检测到复合杂合突变,1 个为错义突变 c. C404T(p. A135V),另 1 个为剪切位点突变 c. 247+1G>A。其父亲携带 p. A135V,母亲携带 c. 247+1G>A。Luo 等^[25]报道 17 个 ARB 家系 21 例患者,在 13 个家系 16 例患者中检测到 BEST1 基因复合杂合突变,4 个家系 5 例患者检测到纯合突变。共检测到 14 个突变位点,其中错义突变是最常见的突变类型,占 71.4%,与众多报道一致^[23-24]。在该研究中发现的 BEST1 基因突变均聚集在跨膜和胞内区域,4 个突变位点位于第 7 外显子,3 个位于第 5 外显子,其余分别位于第 2、3、4、6 外显子。新发现的 BEST1 基因突变位点 p. T127M、p. N133D、p. E167G、p. V273M、p. Q58del 和 p. S318_L319 均位于导致 BVMD 的 BEST1 基因突变热点区域之外。这些结果提示 ARB 和 BVMD 具有不同的突变谱和发病机制。与 Tian 等^[26]报道的 ARB 与 BVMD 突变谱不同一致。但也有报道 ARB 和 BVMD 的个别突变位点有交集,如 Gao 等^[11]报道的 C. 604C>T 和 C. 898G>A 与 BVMD 和 ARB 相关。

2.2.2 ARB 临床表现 ARB 的发病年龄为 2~54 岁,平均 25.4 岁。临床表现为双眼中心视力缓慢下降,可伴畏光或夜盲等,甚至有些无症状者体检时发现该病。最佳矫正视力为 0.02~1.0,视力下降程度多样。其典型的临床特征为黄斑区近周边部视网膜可见较多黄白色斑点样沉着物,自发荧光成像中表现为强自发荧光。黄斑 OCT 检查可见黄斑区视网膜神经上皮层脱离,神经上皮层内多个液性暗区(囊腔)。L/D 明显下降。全视野 ERG 振幅降低和/或反应时间延迟。多焦 ERG 黄斑区 P50 和 N95 均异常。

Burgess 等^[21]曾报道 5 个 ARB 家系 7 例患者,眼底表现包括不规则、散在的黄白色斑点样沉积物,视网膜水肿和视网膜下积液。在随访过程中,没有患者表现为卵黄样病变。Sheng 等^[23]报道的 ARB 家系 4 例患者眼底检查均有 ARB 特征性表现,包括黄斑区及视网膜可见黄白色斑点样沉着物,呈强自发荧光。OCT 提示黄斑区视网膜神经上皮层脱离,神经上皮层内多个液性暗区(囊腔)。Tian 等^[26]报道的所有 ARB 患者均显示黄斑或黄斑周围神经上皮层内囊样水肿,其中大部分患者还表现为视网膜神经上皮层脱离。Boon 等^[22]报道的 ARB 患者眼底表现为 RPE 不规则改变,伴有白色沉积物,遍布整个视网膜,黄斑区和中周部更为常见,在黄斑区可以观察到视网膜水肿和伴有视网膜下液体的神经上皮层脱离,但患者似乎没有出现卵黄样病变,与 Burgess 等^[21]报道一致。

ARB 多伴有远视、短眼轴、浅前房和闭角型青光眼。Xuan 等^[17]报道的 134 例患者中 ARB 和疑似 ARB 17 例,确诊或疑似

闭角型青光眼 14 例(14/17),且其中 4 例患者行小梁切除术和激光周边虹膜成形术。Burgess 等^[21]报道的 7 例患者均有远视,其中 3 例有闭角型青光眼。Sheng 等^[23]报道的 5 例患者均表现为远视、双眼慢性闭角型青光眼。Luo 等^[25]报道的 21 例 ARB 患者中 15 例有浅前房、短眼轴等特点,均表现为房角关闭或闭角型青光眼。Tian 等^[26]报道的 13 个 ARB 家系 20 例患者中,6 例先证者表现为浅前房、短眼轴、高眼压,均行虹膜周边切除术或小梁切除术。眼底检查显示青光眼视盘改变和一些不规则的 RPE 萎缩或黄斑区视网膜下纤维化。

Hufendiek 等^[27]将 ARB 的临床表现分为 5 个类型: I 型表现为视网膜后极部和中周部可见单个或汇合形成的黄色病灶、浆液性视网膜脱离或视网膜内液性囊腔; II 型表现为小的斑点样病灶延伸到外周视网膜面; III 型表现为广泛、弥漫的病灶,与周边有明确边界; IV 型和 V 型分别表现为单个或多灶性 BVMD 样病灶。

ARB 中心视力缓慢下降,目前尚无有效的治疗方法。对伴有闭角型青光眼患者可采用滤过手术,如小梁切除术。对发生 CNV 患者可使用贝伐单抗治疗^[27]。

2.3 BEST1 基因突变与 ADVIRC

ADVIRC 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病, Kaufman 等^[28]首次报道该病。但是在 1958 年,该病被 Hermann 描述为“小眼球-视网膜色素性青光眼综合征”。ADVIRC 是一种特殊的视网膜损害伴眼球发育异常、亚急性闭角型青光眼,临床表现与 BVMD 完全不同。

2.3.1 ADVIRC 基因型 ADVIRC 由 *BEST1* 基因杂合突变引起,突变类型为错义突变或移码突变。Lafaut 等^[29]用连锁分析法分析了 1 个大的家系,表明该致病基因位于 11 号常染色体 1 区 3 带。Burgess 等^[30]报道 *BEST1* 基因发生剪切位点突变,影响外显子剪切或可能是改变前信使 RNA 的剪切导致 ADVIRC 的发生。ADVIRC 的临床表现即使在同一家系不同患者中也可能各不相同,推测与不同突变位点本身所具有的特性有关。*BEST1* 基因突变包括错义突变导致所编码的氨基酸和蛋白质发生改变或移码突变导致 DNA 编码框架全部改变。为什么这种特殊的突变会引起 360° 周边视网膜过度色素沉着带,而不是类似 BVMD 患者的黄斑区损害,具体机制尚不清楚。

2.3.2 ADVIRC 临床表现 ADVIRC 患者常以夜视力下降、视野缺损和畏光就诊。ADVIRC 患者视力变化多样,但多保持稳定或逐渐下降,从光感到 1.0,大多数患者可维持 0.5 以上。半数以上 ADVIRC 患者视力缓慢下降,病情进展缓慢。视力严重下降很少见,可能与玻璃体体积血、黄斑水肿、急性闭角型青光眼有关。典型的眼底表现为周边视网膜 360° 从赤道到锯齿缘大量的色素沉着,呈条带样分布,与正常视网膜有明显分界。其他特征包括视网膜前或视网膜内白色点状混浊,玻璃体纤维凝缩,晚期有时出现视网膜神经上皮脱离、视网膜脉络膜萎缩、视网膜新生血管。可伴有眼部发育异常,如小角膜、浅前房、闭角型青光眼、虹膜发育异常、视盘发育异常、真性小眼球、发育性白内障。视野缺损与 ERG 测得的周边视网膜功能损害有关。大多数患者疾病早期 EOG 光反应降低,说明损害发生在 RPE

层。全视野 ERG 反映了玻璃体视网膜萎缩,比 EOG 受影响晚。大约 40% 的患者 ERG 正常。ERG 反应振幅降低反映了视锥视杆细胞异常。不到 10% 的患者 ERG 呈熄灭型改变。

Vincent 等^[31]报道 3 例 ADVIRC 患者 *BEST1* 基因杂合突变 p. V86M (c. 256G4A), 视力从 >20/25 到无光感。临床特征包括闭角型青光眼、浅前房、小角膜、虹膜发育不全、白内障、典型的周边视网膜色素沉着带和视神经发育不良,其中视神经发育不良和虹膜发育不全都是新发现的 ADVIRC 表型。Mano 等^[32]报道 1 例 ADVIRC 患者左眼出现视网膜下出血,既往未见报道;眼底检查显示左眼中度玻璃体体积血,黄斑区颞下部有视网膜下出血。黄斑萎缩是该病晚期表现。目前尚无特异性方法治疗 ADVIRC,发生急性闭角型青光眼者可行小梁切除术等对症治疗,发生视网膜下出血者可行激光治疗,早发性白内障可行晶状体超声乳化治疗等。

目前国内外对于 Best 病的研究热点主要聚焦在 2 个方面,一是如何通过有效的干预措施降低发病率,关键在于提高临床和基因诊断水平;二是探讨分子发病机制,探索有效的治疗方法。由于本组疾病的临床表型多样,仅根据临床症状、体征和一般辅助检查做出临床诊断准确性欠佳,容易造成漏诊、误诊。因此,需要丰富临床医生的认识,掌握如何利用基因检测技术并结合细致的临床表型分析提高诊断率。通过评估和干预延缓并发症的出现,以达到良好的预期视力。目前,治疗仍是研究热点与难点,近来发现 RPE 细胞凋亡可能是 Best 病的机制之一,这可能为治疗本病提供新的方法。此外, Ye 等^[33]在 ARB 患者血液中检测到某些代谢产物,如柠檬酸、L-苏氨酸和二十碳五烯酸水平明显下降,并对这些患者进行柠檬酸的长期补充后发现黄斑水肿明显改善。Johnson 等^[7]报道,巴佛洛霉素 A1 可降低光感受器外节细胞的降解率,而丙戊酸可以完全将其逆转,这也为治疗开辟了新的路径。基于基因检测结果的遗传咨询和生育指导可有效降低发病率。本文阐述了 Best 病的临床表现及 *BEST1* 基因突变相关研究进展,以期提高临床医生对这类疾病的认识,为临床精准诊断及基因治疗的研究工作提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jay WM. Genetic diseases of the eye [J]. Neuro Ophthalmol, 2012, 36(4): 174.
- [2] 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: 130-142.
- [3] Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy [J]. Nat Genet, 1998, 19(3): 241-247. DOI: 10. 1038/915.
- [4] Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to best disease and other retinopathies [J]. Physiol Rev, 2008, 88(2): 639-672. DOI: 10. 1152/physrev. 00022. 2007.
- [5] Guzewicz KE, Sinha D, Gómez NM, et al. Bestrophinopathy: an RPE-photoreceptor interface disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 58: 70-88. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2017. 01. 005.
- [6] Gao T, Tian C, Hu Q, et al. Clinical and mutation analysis of patients with Best vitelliform macular dystrophy or autosomal recessive bestrophinopathy in Chinese population [J/OL]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4582816 [2022-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 30498755/. DOI:10.1155/2018/4582816.
- [7] Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, et al. Bestrophin 1 and retinal disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 58 : 45–69. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.006.
- [8] Gass JD. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1974, 72 : 139–156.
- [9] Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, et al. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97 (23) : 12758–12763. DOI:10.1073/pnas.220402097.
- [10] Krämer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the *VMD2* gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration [J]. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8 (4) : 286–292. DOI:10.1038/sj.ejhg.5200447.
- [11] Gao FJ, Qi YH, Hu FY, et al. Mutation spectrum of the bestrophin-1 gene in a large Chinese cohort with bestrophinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104 (6) : 846–851. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314679.
- [12] Guziewicz KE, Sinha D, Gómez NM, et al. Bestrophinopathy: an RPE-photoreceptor interface disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 58 : 70–88. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.01.005.
- [13] 刘婧姝, 张勇进. Best 卵黄样黄斑营养不良临床特点及 *BEST1* 基因突变研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, (4) : 621–624. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.13.
- Liu JS, Zhang YJ. Progress in the research on clinical features of Best vitelliform macular dystrophy and mutations in *BEST1* gene [J]. *Int Eye Sci*, 2015, (4) : 621–624. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.13.
- [14] Meunier I, Sénéchal A, Dhaenens CM, et al. Systematic screening of *BEST1* and *PRPH2* in juvenile and adult vitelliform macular dystrophies: a rationale for molecular analysis [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6) : 1130–1136. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.10.010.
- [15] Manes G, Meunier I, Avila-Fernández A, et al. Mutations in *IMPG1* cause vitelliform macular dystrophies [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(3) : 571–578. DOI:10.1016/j.ajhg.2013.07.018.
- [16] Chowers I, Tiosano L, Audo I, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a fresh perspective [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 47 : 64–85. DOI:10.1016/j.preteyeres.2015.02.001.
- [17] Xuan Y, Zhang Y, Zong Y, et al. The clinical features and genetic spectrum of a large cohort of Chinese patients with vitelliform macular dystrophies [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 216 : 69–79. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.03.047.
- [18] Lima de Carvalho JR Jr, Paavo M, Chen L, et al. Multimodal imaging in Best vitelliform macular dystrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(6) : 2012–2022. DOI:10.1167/iovs.19-26571.
- [19] Guduru A, Gupta A, Tyagi M, et al. Optical coherence tomography angiography characterisation of Best disease and associated choroidal neovascularisation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (4) : 444–447. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310586.
- [20] Wang XN, You QS, Li Q, et al. Findings of optical coherence tomography angiography in Best vitelliform macular dystrophy [J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(4) : 214–220. DOI:10.1159/000487488.
- [21] Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of *BEST1* causes a distinct retinopathy in humans [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(1) : 19–31. DOI:10.1016/j.ajhg.2007.08.004.
- [22] Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, et al. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the *BEST1* gene [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28 (3) : 187–205. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.04.002.
- [23] Sheng X, Chen X, Zhao K, et al. A novel homozygous *BEST1* mutation correlates with complex ocular phenotypes [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(7) : 1511–1512. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.03.043.
- [24] 房心荷, 张芳霞, 朱艳, 等. 应用目标基因捕获结合二代测序技术检测无遗传性眼病家族史的遗传性视网膜疾病患者的致病基因 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(12) : 1097–1103. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.009.
- Fang XH, Zhang FX, Zhu Y, et al. Rapid identification of pathogenic mutations in sporadic hereditary retinal dystrophies using targeted next-generation sequencing [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (12) : 1097–1103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.009.
- [25] Luo J, Lin M, Guo X, et al. Novel *BEST1* mutations and special clinical characteristics of autosomal recessive bestrophinopathy in Chinese patients [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3) : 247–259. DOI:10.1111/aos.13994.
- [26] Tian L, Sun T, Xu K, et al. Screening of *BEST1* gene in a Chinese cohort with Best vitelliform macular dystrophy or autosomal recessive bestrophinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (9) : 3366–3375. DOI:10.1167/iovs.17-21999.
- [27] Hufendiek K, Hufendiek K, Jägle H, et al. Clinical heterogeneity in autosomal recessive bestrophinopathy with biallelic mutations in the *BEST1* gene [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (24) : 9353 [2022-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302512/>. DOI: 10.3390/ijms21249353.
- [28] Kaufman SJ, Goldberg MF, Orth DH, et al. Autosomal dominant vitreoretinopathopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1982, 100 (2) : 272–278. DOI:10.1001/archophth.1982.01030030274008.
- [29] Lafaut BA, Loeys B, Leroy BP, et al. Clinical and electrophysiological findings in autosomal dominant vitreoretinopathopathy: report of a new pedigree [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239(8) : 575–582. DOI:10.1007/s004170100318.
- [30] Burgess R, MacLaren RE, Davidson AE, et al. ADVIRC is caused by distinct mutations in *BEST1* that alter pre-mRNA splicing [J]. *J Med Genet*, 2009, 46(9) : 620–625. DOI:10.1136/jmg.2008.059881.
- [31] Vincent A, McAlister C, Vandenhoven C, et al. *BEST1*-related autosomal dominant vitreoretinopathopathy: a degenerative disease with a range of developmental ocular anomalies [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25(1) : 113–118. DOI:10.1038/eye.2010.165.
- [32] Mano F, LoBue SA, Olsen TW, et al. A novel missense mutation in *BEST1* associated with an autosomal-dominant vitreoretinopathopathy (ADVIRC) phenotype [J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39 (6) : 749–753. DOI:10.1080/13816810.2018.1520264.
- [33] Ye P, Xu J, Luo Y, et al. Familial autosomal recessive bestrophinopathy: identification of a novel variant in *BEST1* gene and the specific metabolomic profile [J/OL]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1) : 16 [2022-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969119/>. DOI: 10.1186/s12881-020-0951-3.

(收稿日期:2022-03-21 修回日期:2022-08-22)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本期英文缩略语名词解释

LHON: Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy)

CRISPR/Cas9: 成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated protein 9)

lncRNA: 长链非编码 RNA (long non-coding RNA)

(本刊编辑部)