

# 中国 *ATF6* 基因相关全色盲一家系分子遗传学和临床特征分析

朱田 李蕙 卫星 吴世靖 孙子系 睢瑞芳

中国医学科学院北京协和医院眼科 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

**【摘要】 目的** 分析中国汉族全色盲一家系的临床特征和致病基因变异。 **方法** 采用家系调查研究方法, 收集 2010 年 7 月至 2019 年 7 月于北京协和医院眼科就诊的中国汉族全色盲一家系, 纳入该家系 2 代 5 名成员, 包括 2 例患者和 3 名表型正常者。询问病史并进行详细眼科检查, 包括视力、色觉、彩色眼底照相、眼底自发荧光 (FAF)、光相干断层扫描 (OCT)、视野及视网膜电图 (ERG) 检查。采集 2 例患者及家系成员外周血并提取 DNA。利用全外显子测序 (WES) 技术筛选致病基因变异, 进行 Sanger 验证及家系共分离分析。通过 1000 Genomes、人类基因突变数据库 (HGMD)、ExAC、ClinVar 以及 OMIM 等数据库对变异位点进行注释, 判断是否为单核苷酸多态性或已报道变异; 根据美国医学遗传学和基因组学 (ACMG) 遗传变异分类标准与指南进行致病性评估。 **结果** 先证者父母近亲结婚, 家系遗传特点符合常染色体隐性遗传。2 例患者均为男性, 自幼双眼视力低下伴有畏光和色觉障碍。眼底表现为黄斑中心凹处反光不明显。FAF 显示黄斑中心凹处弱荧光。OCT 显示未见明显黄斑中心凹结构, 且相应区域椭圆体带和交接带缺失。视野检查显示中心暗点或不伴周边视野缺损。ERG 显示暗适应 0.01、3.0 及 10.0 反应波形大致正常; 振荡电位振幅下降; 明适应 3.0 及 30 Hz 闪烁光反应未记录到波形。随诊 9 年, 患者的临床表现显示疾病未见明显进展。测序结果显示 2 例患者均携带纯合 *ATF6* 基因新发致病变异 c.947insA (p. Asn316Lysfs \* 46), 先证者母亲携带杂合变异, 未患病的胞兄弟未携带变异, 符合家系共分离。ACMG 遗传变异分类标准与指南评级为致病性变异。 **结论** *ATF6* 基因 c.947insA (p. Asn316Lysfs \* 46) 为该全色盲家系的致病基因变异位点, 该变异位点为首次报道。

**【关键词】** 全色盲; 家系; 基因检测; 全外显子测序; *ATF6* 基因

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81873687)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210909-00506

## Clinical and genetic features of a Chinese family with *ATF6*-associated achromatopsia

Zhu Tian, Li Hui, Wei Xing, Wu Shijing, Sun Zixi, Sui Ruifang

Department of Ophthalmology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

**【Abstract】 Objective** To identify the clinical characteristics and pathogenic gene of a Chinese Han family with achromatopsia (ACHM). **Methods** The method of pedigree investigation was adopted. A Chinese Han ACHM family was recruited in Peking Union Medical College Hospital from July 2010 to July 2019, including 5 members of 2 generations. There were 2 patients and 3 phenotypically normal individuals. The medical history was collected and comprehensive ophthalmic examinations were performed, including visual acuity, colour vision, color fundus photography, fundus autofluorescence (FAF), optical coherence tomography (OCT), visual field and electroretinogram (ERG). Genomic DNA was extracted from peripheral blood sample from the patients and family members. Pathogenic variant was screened by whole exome sequencing (WES) and verified by Sanger sequencing and co-segregation analysis. The variant was annotated with the 1000 Genomes, Human Gene Mutation Database (HGMD), ExAC, ClinVar and OMIM databases to detect the single nucleotide polymorphism and whether it had been reported previously. The pathogenicity of the variant was evaluated according to the standards and guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Peking Union Medical College Hospital (No. JS-

2059). Written informed consent was obtained from the guardians of juvenile patients. **Results** There was consanguinity between the proband's parents and this family was consistent with autosomal recessive inheritance. Both male patients presented the reduction of visual acuity accompanied with photophobia and color blindness since childhood. Barely visible foveal light reflex in fundus images, hypofluorescence of foveal areas in FAF images, foveal defect with disruption of ellipsoid zone and interdigitation zone in OCT images were found in both patients. Central scotoma with or without peripheral visual field defects was detected. Generally normal scotopic 0.01, 3.0 and 10.0 responses, decreased oscillatory potentials amplitudes, no photopic 3.0 and 30 Hz flicker responses were observed. No sign of progression was found during the 9-year follow-up. It was confirmed that both patients carried a novel homozygous disease-causing variant c. 947insA (p. Asn316Lysfs \* 46) in *ATF6* gene. Their mother had the heterozygous variant. The unaffected brother did not carry the variant. This family was consistent with co-segregation. This variant was labeled as pathogenic according to the ACMG standards and guidelines. **Conclusions** A novel variant c. 947insA (p. Asn316Lysfs \* 46) in *ATF6* gene is the pathogenic variant of this achromatopsia family. This is the first time that this variant has been reported.

**[Key words]** Achromatopsia; Pedigree; Genetic testing; Whole exome sequencing; *ATF6* gene

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873687)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210909-00506

全色盲又称视杆细胞单色视,是一种常染色体隐性遗传视锥细胞功能障碍疾病,患者主要表现为自幼视力低下、畏光、眼球震颤和色觉障碍等。目前已报道 6 种基因与全色盲相关,包括 *CNGB3* (MIM 605080)、*CNGA3* (MIM 600053)、*GNAT2* (MIM 139340)、*PDE6C* (MIM 600827)、*PDE6H* (MIM 601190) 和 *ATF6* (MIM 605537)<sup>[1-6]</sup>。*ATF6* 基因是最近报道与全色盲相关的基因,迄今共发现 21 种致病变异位点,其中 18 种在欧美患者中发现,仅有 3 种致病变异来自中国患者<sup>[6-13]</sup>。已报道的中国患者 *ATF6* 致病变异由大样本基因筛查确定,缺少详细的临床表型信息<sup>[10]</sup>。本研究应用全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 技术确定了中国汉族全色盲一家系的 1 个 *ATF6* 基因新发致病变异,并对 2 例患者的临床表型进行了详细描述及长期随访,总结其自然病程特征。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,收集 2010 年 7 月至 2019 年 7 月于北京协和医院眼科就诊的中国汉族全色盲一家系共 2 代 5 名成员,包括 2 例患者和 3 名表型正常者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经中国医学科学院北京协和医院伦理委员会审核批准 (批文号:JS-2059),患者合法监护人对本研究目的知情并自愿签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床检查** 详细记录患者眼部疾病史、家族史和父母婚育史。采用标准对数视力表检查受检者视

力;采用色觉检查图和 D-15 色盘试验检查受检者色觉;采用超广角彩色眼底照相和眼底自发荧光 (fundus autofluorescence, FAF) (英国 Optos 公司) 检查受检者眼底;采用光相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) (德国 Heidelberg 公司) 检查受检者视网膜结构;采用视野计 (瑞士 Octopus 全自动视野计) 检查受检者视野;采用视网膜电图 (electroretinography, ERG) (德国 Roland Consult 公司) 检查受检者视网膜功能。ERG 采用国际临床视觉电生理标准发布的标准进行检查和分析,2 例患者均使用 ERG-Jet 角膜接触镜电极。

**1.2.2 分子遗传学检测** 采集患者和其母亲及胞兄弟外周静脉血各 5 ml (由于特殊原因未收集到患者父亲血样)。利用 QIAamp DNA Blood Midi 试剂盒 (德国 QIAGEN 公司) 提取全基因组 DNA。采用 WES 技术对所有基因编码区进行测序,测序数据与 UCSC 人类基因组参考序列 hg19 (GRCh37) 进行比对,同时关联 1000 Genomes、人类基因突变数据库 (HGMD)、ExAC、ClinVar 以及 OMIM 等数据库对变异位点进行注释,判断是否为单核苷酸多态性或已报道变异;根据美国医学遗传学和基因组学 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南进行致病性评估<sup>[14]</sup>。对可疑致病变异进行 Sanger 测序及其分离验证。

## 2 结果

### 2.1 该家系临床特征

先证者父母近亲结婚,父母表型正常,子代部分患病,家系遗传特点符合常染色体隐性遗传 (图 1)。

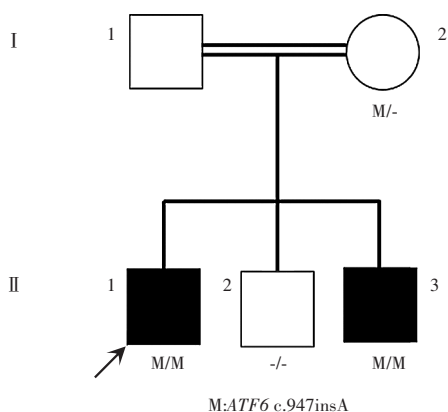


图 1 ATF6 相关全色盲家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;↗:先证者

Figure 1 Pedigree of a Chinese family with ATF6-associated achromatopsia □: normal male; ○: normal female; ■: male patient; ↗: proband

先证者 II-1, 男, 7 岁时首次就诊, 自幼视力差、畏光; 首次就诊视力右眼 +2.00 DS + 2.25 DC × 110° = 0.1, 左眼 +1.50 DS + 2.25 DC × 75° = 0.15; 末次就诊时 16 岁, 视力右眼 -0.25 DS + 3.25 DC × 112° = 0.12, 左眼 0.00 DS + 3.00 DC × 74° = 0.15。先证者胞弟 II-3, 3 岁时首次就诊, 畏光、视力差; 视力检查不能配合, 双眼眼球震颤; 末次就诊时 12 岁,

视力右眼 -2.75 DS + 4.25 DC × 100° = 0.1, 左眼 -1.00 DS + 3.50 DC × 75° = 0.12, 双眼未见明显眼球震颤。对患者 II-1、II-3 进行多次 D-15 色盘试验, 结果显示重复性差, 但均提示红绿蓝色觉异常, 末次就诊时检查结果见图 2。眼底检查可见双眼黄斑中心凹处不明显反光, FAF 显示双眼黄斑中心凹处弱荧光, OCT 显示双眼均未见明显黄斑中心凹结构, 相应区域椭圆体带和交接带缺失(图 3)。先证者 II-1 视野检查结果显示, 双眼中心小暗点, 左眼鼻上暗点(图 4)。患者 II-1、II-3 ERG 检查均显示, 暗适应 0.01、3.0 及 10.0 反应波形大致正常; 振荡电位振幅下降; 明适应 3.0 及 30 Hz 闪烁光反应未记录到波形(图 5)。随访期间, 患者 II-1、II-3 临床表现和辅助检查结果均提示未见疾病明显进展。先证者母亲 I-2 和先证者胞弟 II-2 各项临床检查均未见明显异常。先证者父亲 I-1 在当地医院行视力和眼底检查, 结果未见明显异常。

### 2.2 分子遗传学分析

WES 检测发现, 先证者 II-1 及患者 II-3 均携带 ATF6 基因(NM\_007348.3)纯合变异 c.947insA, 先证者母亲 I-2 携带杂合变异, 先证者胞弟 II-2 未携带该变异, 患者及家系成员基因检测结果符合家系共分离

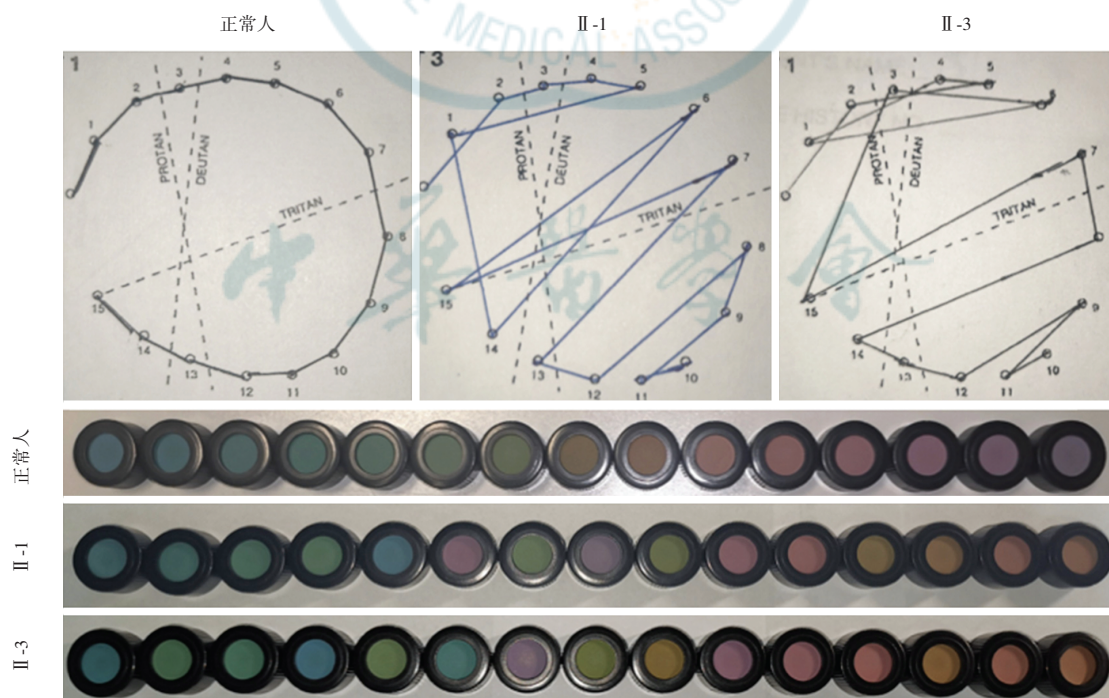


图 2 ATF6 基因相关全色盲患者 D-15 色盘试验检查 正常人完全按次序排列; 先证者 II-1 及先证者胞弟 II-3 排列跨线较多且排列无序, 提示红绿蓝色觉均不正常

Figure 2 Farnsworth-Munsell Dichotomous D-15 test results in patients with ATF6-associated achromatopsia Normal control arranged the 15 color caps in order. The proband II-1 and his brother II-3 placed the color caps disorderly with many crossings, indicating the total color vision deficiency of patients



(图 6)。该变异未在对照数据库中记录,是新的移码变异,位于 chr1:161789454。c. 947insA 变异改变了读码框,造成蛋白在氨基酸 362 位置处翻译提前终止,即

p. Asn316Lysfs \* 46。根据 ACMG 评级,为致病性变异。结合家系中父母近亲结婚史,确定 *ATF6* 基因 c. 947insA 变异为 2 例患者的致病基因变异。

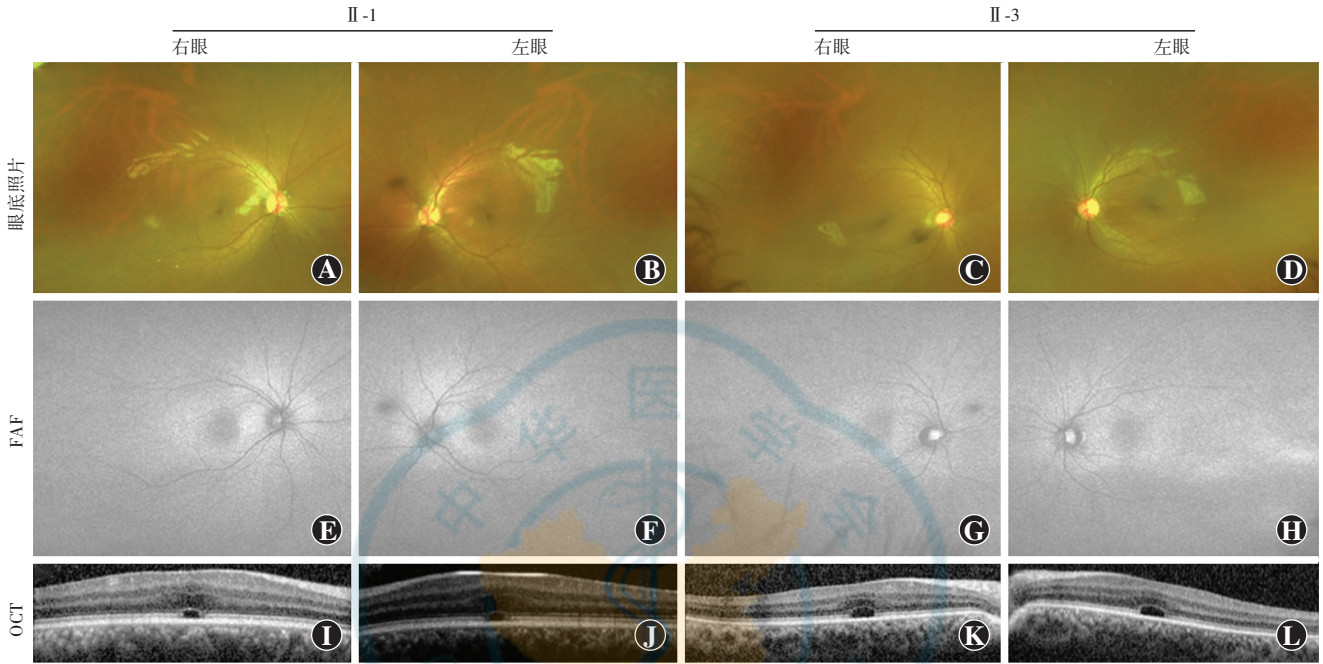


图 3 *ATF6* 基因相关全色盲患者超广角眼底照片、FAF 和 OCT 检查 先证者 II-1 和患者 II-3 眼底照片示双眼黄斑中心凹处反光未见;FAF 检查示双眼黄斑中心凹处低荧光;OCT 检查示双眼黄斑中心凹缺如,对应椭圆体带和交接带消失 FAF:眼底自发荧光;OCT:光相干断层扫描

Figure 3 Ultra-wide field fundus images, FAF images and OCT images of patients with *ATF6*-associated achromatopsia Barely visible foveal light reflex was found in the proband II-1 and patient II-3. Hypofluorescence was observed in FAF images. Foveal defects with disruption of ellipsoid zone and interdigitation zone was seen in OCT images FAF: fundus autofluorescence; OCT: optical coherence tomography

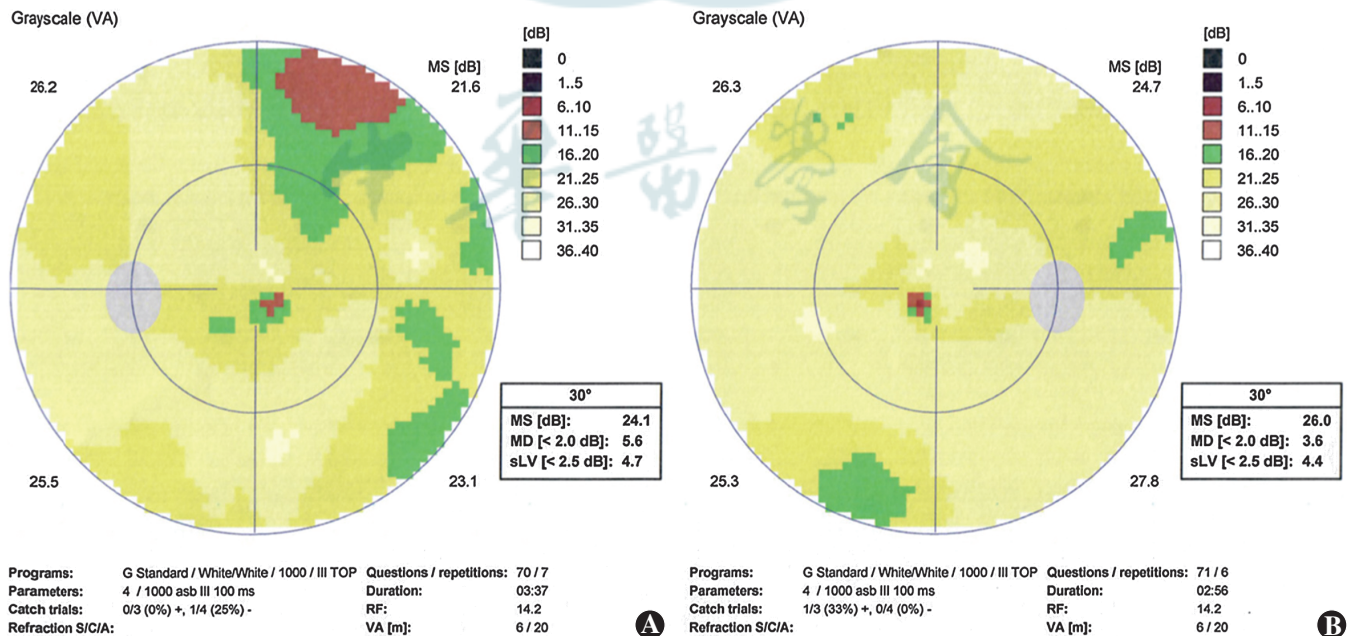


图 4 先证者 II-1 视野表现 30° 视野显示双眼中心小暗点及左眼鼻上暗点 A:右眼 B:左眼

Figure 4 Visual field testing results of proband II-1 Central scotoma of both eyes and dark spot in superior nasal of left eye were detected in the central 30° of the visual field A:right eye B:left eye



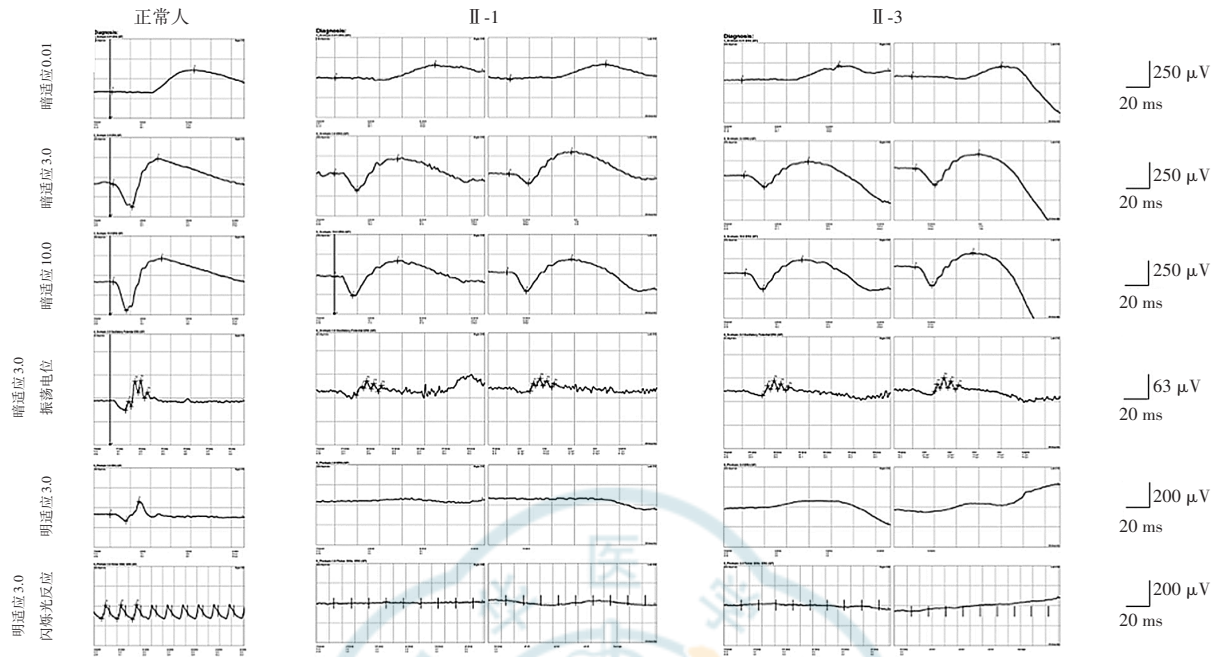


图 5 *ATF6* 基因相关全色盲患者 ERG 检查 正常人 ERG 显示波形正常;先证者 II-1 和患者 II-3 ERG 结果显示,暗适应 0.01、3.0 及 10.0 反应波形大致正常,振荡电位振幅下降,明适应 3.0 及 30 Hz 闪烁光反应未记录到波形

Figure 5 ERG characteristics in patients with *ATF6*-associated achromatopsia ERG waves were normal in normal control. Generally normal scotopic 0.01, 3.0 and 10.0 responses, reduced oscillatory potentials amplitudes, and no photopic 3.0 and 30 Hz flicker responses were observed in the proband II-1 and patient II-3

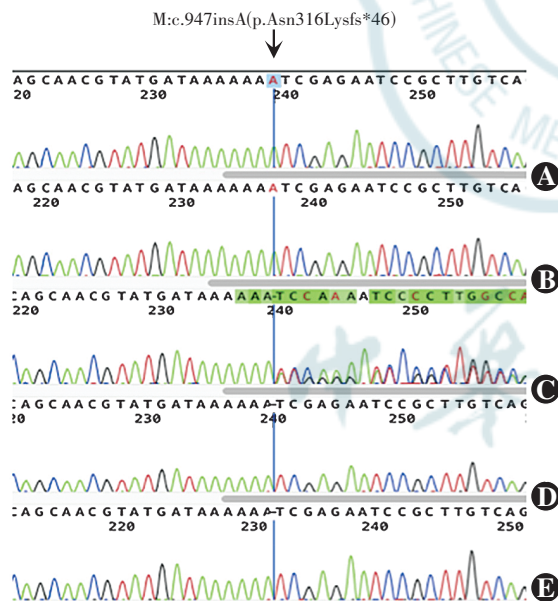


图 6 *ATF6* 相关全色盲家系 Sanger 测序图 先证者 II-1 及患者 II-3 携带 *ATF6* 基因纯合插入变异 c.947insA (p. Asn316Lysfs \* 46), 先证者母亲 I-2 杂合携带,先证者胞弟 II-2 及正常对照未携带此变异,箭头所示为变异位点 A:先证者 II-1 B:患者 II-3 C:先证者母亲 I-2 D:先证者胞弟 II-2 E:正常对照

Figure 6 Sequencing chromatograms of the family with *ATF6*-associated achromatopsia Proband II-1 and patient II-3 carried the homozygous variant c.947insA (p. Asn316Lysfs \* 46) in *ATF6* gene, and the mother of the proband I-2 carried the heterozygous variant, which was not found in II-2, the unaffected brother of the proband, and normal controls. Arrow showed the variant site A: proband II-1 B: patient II-3 C: proband's mother I-2 D: proband's unaffected brother II-2 E: normal control

### 3 讨论

本研究纳入的 2 例患者表现为自幼视力低下、色觉障碍及畏光,提示视锥系统受累。视锥系统受累疾病分为进展性和静止性,进展性疾病早期表现为视锥细胞营养不良,部分患者后期会进展为锥杆营养不良;而静止性疾病中全色盲较常见。这 2 例患者眼底表现未见明显异常,而 OCT 检查显示椭圆体带及交接带不连续,黄斑中心凹发育不良,符合 *ATF6* 基因变异患者特征性表现<sup>[6]</sup>。ERG 结果为选择性的视锥反应严重降低,是有临床诊断意义的辅助检查。例如患者 II-3,初次就诊时仅 3 岁,不能配合视力检查,并因眼球震颤明显,OCT 检查也无法进行,但服用镇静剂后可进行 ERG 检查,观察到全色盲的典型表现。本家系中 2 例患者随访 9 年,临床表现显示疾病均无明显进展。

全色盲在人群中患病率约为 1/30 000<sup>[15-16]</sup>, 70%~80% 的全色盲患者是由于 *CNGA3* 和 *CNGB3* 基因变异所致<sup>[17-19]</sup>, 其中 *CNGA3* 基因是中国和中东地区国家全色盲患者中常见的致病基因,约 60% 的全色盲由 *CNGA3* 基因变异引起<sup>[20]</sup>, 而 *CNGB3* 基因是欧洲国家和美国全色盲患者中常见的致病基因,约 50% 的全色盲患者由 *CNGB3* 基因突变引起<sup>[21]</sup>。*GNAT2* 基因变异导致的全色盲患者约占 2%<sup>[22]</sup>, 而 *PDE6H* 和 *PDE6C* 基因变异占比小于 2%<sup>[4]</sup>。2015 年, Kohl 等<sup>[6]</sup>

首次报道 *ATF6* 基因与全色盲有关。本研究于 2010 年先证者首次就诊时采集先证者 II-1、先证者胞弟 II-3、先证者母亲 I-2 和先证者未患病的胞弟 II-2 血样提取全基因组 DNA 进行基因检测,排除了 *CNGB3*、*CNGA3* 和 *GNAT2* 基因等全色盲致病基因。2019 年 2 例患者复诊时,再次采集上述成员血样并进行 WES,发现 *ATF6* 基因新发纯合变异 (c. 947insA),经 Sanger 验证结合临床表现分析符合家系共分离,确诊为 *ATF6* 基因相关全色盲。由于特殊原因,本研究未能采集到先证者父亲 I-1 的血样以进行 Sanger 验证。但本研究对家系中先证者母亲 I-2、先证者 II-1 和先证者胞弟 II-3 的 WES 数据进行分析发现,1 号染色体 *ATF6* 基因上先证者母亲有 17 个变异位点,而先证者和先证者胞弟有 15 个变异位点,且先证者和先证者胞弟在 *ATF6* 基因附近的变异位点为杂合变异,因此排除母源单亲二倍体 (uniparental disomy, UPD) 现象的发生。此外,任一染色体发生 UPD 的概率约为 1/3 500,在同一家系中发生 2 次 UPD 的概率更小,结合家系中父母近亲结婚的家族史,认为该纯合变异符合孟德尔常染色体隐性遗传。

*ATF6* 基因位于染色体 1q23. 3,包含 16 个外显子。迄今报道仅有 21 个变异位点与全色盲相关,大多为国外患者 (图 7) [6-9,11-13]。Sun 等 [10] 报道利用 WES 技术对中国大样本视网膜变性患者进行基因检测,在确定致病基因的 119 例患者中发现 2 例患者由 3 个 *ATF6* 新发变异导致。结合本研究发现,目前共报道 4 种 *ATF6* 基因变异与中国全色盲患者相关,均为新发

变异,其中 Sun 等 [10] 研究中的 1 个纯合剪切变异 (c. 1434-1G>A) 和本研究中的 1 个纯合插入变异 (c. 947insA) 导致 2 例全色盲,2 个错义变异 (c. 1127G>A|c. 1456T>G) 导致 1 例锥杆营养不良。由于报道的病例数量较少,尚不能明确基因型与表型之间的关系。

*ATF6* 基因编码的糖基化 2 型内质网跨膜蛋白包含 670 个氨基酸,是内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 调节跨膜转录因子的一员,在视网膜各层均有表达,与黄斑中心凹发育和视锥细胞功能相关 [7,23]。该蛋白由 1 个管状内质网应激感应结构域跨越内质网膜连接 1 个胞质碱性亮氨酸拉链结构域构成,是非折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 的重要调控因子。UPR 是一种细胞内信号转导机制,抑制 ERS,保证内质网稳态。ERS 发生以后,*ATF6* 单体蛋白从内质网经高尔基体转移至细胞核,上调目的基因表达,包括内质网伴侣蛋白 BiP/GRP78 等,介导 UPR 以抑制 ERS,从而恢复细胞内稳态。*ATF6* 基因变异导致蛋白转录活性降低,可能引起视网膜发育过程中细胞 ERS 失调,凋亡增加,从而影响黄斑中心凹发育,导致全色盲的发生 [12-13,24]。本研究发现的纯合变异 c. 947insA 在编码区的第 947 位点多了 1 个核苷酸 A,造成移码改变,蛋白翻译提前终止,最终产生 1 个只有 362 个氨基酸的错误蛋白产物。

近年来基因治疗进展迅速,如针对 *CNGB3*、*CNGB3* 基因变异导致的全色盲,目前已经有基因治疗临床试验 (<http://clinicaltrials.gov/>)。对于 *ATF6* 相关全色盲目前尚无有效治疗方法。*ATF6* 基因与 ERS

相关,而苯丁酸甘油酯 (glycerol phenylbutyrate, PBA) 已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗尿素循环障碍类疾病,可以有效减少 ERS,因此 Stephen Tsang 团队申请使用 PBA 治疗 *ATF6* 基因相关全色盲,但是该临床试验尚未开始招募患者 (<http://clinicaltrials.gov/>)。未来,可以通过构建 *ATF6* 基因变异动物模型,或利用患者来源体细胞诱导成多能分化干细胞进一步分化为视网膜类器官作为疾病模型来进行 *ATF6* 基因相关全色盲的致病机制和治

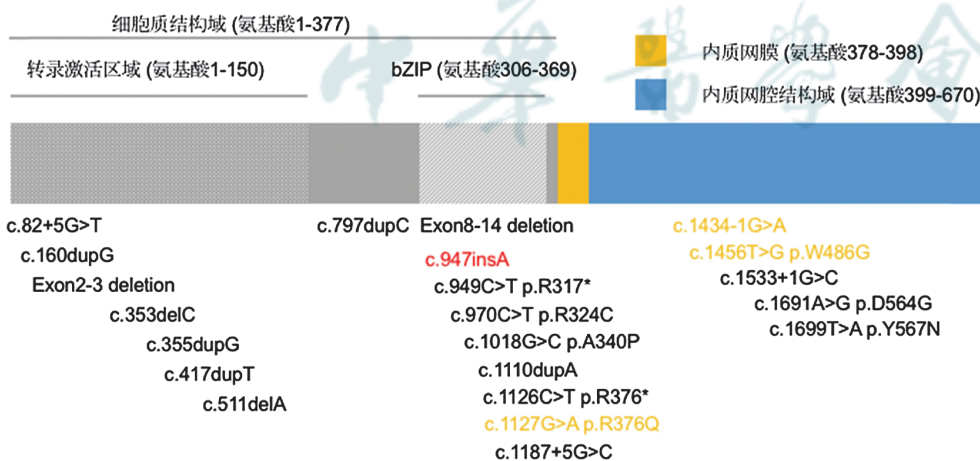


图 7 *ATF6* 蛋白示意图及变异位点分布 *ATF6* 蛋白包含 670 个氨基酸,多个结构域,图中显示了包括本研究在内共发现的 22 种 *ATF6* 变异位点,黑色标注为国外报道的 18 个变异位点,橙色标注为此前在中国患者中发现的 3 个变异位点,红色标注为本研究新发现的变异位点 bZIP:碱性亮氨酸拉链结构域

Figure 7 Schematic diagram of *ATF6* protein and the location of disease-causing variants The *ATF6* protein contained 670 amino acids and multiple domains. A total of 22 *ATF6* variants including 18 black-marked ones reported abroad, 3 orange-marked ones identified previously in Chinese patients, and a red-marked variant verified in this study bZIP: basic leucine zipper





疗等研究。目前对于 *ATF6* 基因相关全色盲患者可暂时采用对症治疗,畏光患者应注意避免阳光直射,合并屈光不正者建议进行验光配镜。

综上所述,本研究首次详细描述了中国 *ATF6* 基因相关全色盲一家系的临床特征,并进行了长达 9 年的随访,了解了 *ATF6* 基因相关全色盲的自然病程,为类似患者的预后判断及未来治疗时机的选择提供了临床依据。但是由于该病的罕见性,本研究仅收集到 1 个家系,研究结论仍需更多的家系资料进行验证。此外,本研究确定了 *ATF6* 基因新变异,拓展了 *ATF6* 基因变异谱,对于深入了解该类疾病的发病机制提供了研究基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 朱田:直接参与选题、设计试验、实施研究、采集数据、分析解释数据和起草文章;李蕙、卫星、吴世靖、孙子系:采集数据、解释数据;睢瑞芳:直接参与选题、酝酿和设计试验、采集数据、分析/解释数据、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

## 参考文献

- [1] Kohl S, Marx T, Giddings I, et al. Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the  $\alpha$ -subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel [J]. *Nat Genet*, 1998, 19 (3) : 257-259. DOI:10. 1038/935.
- [2] Sundin OH, Yang JM, Li Y, et al. Genetic basis of total colourblindness among the Pingelapese islanders [J]. *Nat Genet*, 2000, 25 (3) : 289-293. DOI:10. 1038/77162.
- [3] Kohl S, Baumann B, Rosenberg T, et al. Mutations in the cone photoreceptor G-protein alpha-subunit gene *GNAT2* in patients with achromatopsia [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71 (2) : 422-425. DOI: 10. 1086/341835.
- [4] Thiadens AA, den Hollander AI, Roosing S, et al. Homozygosity mapping reveals *PDE6C* mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85 (2) : 240-247. DOI:10. 1016/j. ajhg. 2009. 06. 016.
- [5] Kohl S, Coppieters F, Meire F, et al. A nonsense mutation in *PDE6H* causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91 (3) : 527-532. DOI:10. 1016/j. ajhg. 2012. 07. 006.
- [6] Kohl S, Zobor D, Chiang WC, et al. Mutations in the unfolded protein response regulator *ATF6* cause the cone dysfunction disorder achromatopsia [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (7) : 757-765. DOI:10. 1038/ng. 3319.
- [7] Ansar M, Santos-Cortez RL, Saqib MA, et al. Mutation of *ATF6* causes autosomal recessive achromatopsia [J]. *Hum Genet*, 2015, 134 (9) : 941-950. DOI:10. 1007/s00439-015-1571-4.
- [8] Lee EJ, Chiang WJ, Kroeger H, et al. Multiexon deletion alleles of *ATF6* linked to achromatopsia [J/OL]. *JCI Insight*, 2020, 5 (7) : e136041 [2022-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271167/>. DOI:10. 1172/jci. insight. 136041.
- [9] Mastey RR, Georgiou M, Langlo CS, et al. Characterization of retinal structure in *ATF6*-associated achromatopsia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (7) : 2631-2640. DOI:10. 1167/iovs. 19-27047.
- [10] Sun W, Li S, Xiao X, et al. Genotypes and phenotypes of genes associated with achromatopsia; a reference for clinical genetic testing [J]. *Mol Vis*, 2020, 26 : 588-602.
- [11] Ritter M, Arno G, Ba-Abbad R, et al. Macular maldevelopment in *ATF6*-mediated retinal dysfunction [J]. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40 (6) : 564-569. DOI:10. 1080/13816810. 2019. 1706749.
- [12] Chiang WJ, Kroeger H, Chea L, et al. Pathomechanisms of *ATF6*-associated cone photoreceptor diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1185 : 305-310. DOI:10. 1007/978-3-030-27378-1\_50.
- [13] Skorczyk-Werner A, Chiang WC, Wawrocka A, et al. Autosomal recessive cone-rod dystrophy can be caused by mutations in the *ATF6* gene [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25 (11) : 1210-1216. DOI:10. 1038/ejhg. 2017. 131.
- [14] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants; a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (5) : 405-424. DOI:10. 1038/gim. 2015. 30.
- [15] Remmer MH, Rastogi N, Ranka MP, et al. Achromatopsia; a review [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26 (5) : 333-340. DOI:10. 1097/ICU. 000000000000189.
- [16] Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M, et al. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options [J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39 (2) : 149-157. DOI:10. 1080/13816810. 2017. 1418389.
- [17] Li S, Huang L, Xiao X, et al. Identification of *CNGA3* mutations in 46 families; common cause of achromatopsia and cone-rod dystrophies in Chinese patients [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132 (9) : 1076-1083. DOI:10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 1032.
- [18] Zelinger L, Cideciyan AV, Kohl S, et al. Genetics and disease expression in the *CNGA3* form of achromatopsia: steps on the path to gene therapy [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (5) : 997-1007. DOI:10. 1016/j. ophtha. 2014. 11. 025.
- [19] Ding XQ, Harry CS, Umino Y, et al. Impaired cone function and cone degeneration resulting from *CNGB3* deficiency: down-regulation of *CNGA3* biosynthesis as a potential mechanism [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (24) : 4770-4780. DOI:10. 1093/hmg/ddp440.
- [20] 梁小芳, 睢瑞芳, 董方田. 全色盲遗传学研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (8) : 764-767. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 020.
- [21] Liang XF, Sui RF, Dong FT. Advances in genetic study of achromatopsia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (8) : 764-767. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 020.
- [22] Michalakis S, Schön C, Becirovic E, et al. Gene therapy for achromatopsia [J/OL]. 2017, 19 (3) : e2944 [2022-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095637/>. DOI:10. 1002/jgm. 2944.
- [23] Moskowitz A, Hansen RM, Akula JD, et al. Rod and rod-driven function in achromatopsia and blue cone monochromatism [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (2) : 950-958. DOI:10. 1167/iovs. 08-2544.
- [24] Shen J, Chen X, Hendershot L, et al. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals [J]. *Dev Cell*, 2002, 3 (1) : 99-111. DOI:10. 1016/s1534-5807(02)00203-4.
- [25] Chiang WC, Chan P, Wissinger B, et al. Achromatopsia mutations target sequential steps of ATF6 activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (2) : 400-405. DOI:10. 1073/pnas. 1606387114.

(收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-08-17)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)