

中国汉族 Wagner 综合征一家系临床与分子遗传学研究

蔡素萍¹ 张达人² 罗小玲³ 黄龙翔⁴ 王婷婷⁵ 许婷婷⁴ 刘旭阳^{2,3}

¹暨南大学附属深圳眼科医院,深圳 518040;²厦门大学附属厦门眼科中心,厦门 361016;³深圳市人民医院眼科 暨南大学第二临床医学院,深圳 518020;⁴福建医科大学附属第一医院眼科,福州 350005;⁵四川大学华西厦门医院眼科,厦门 361021

通信作者:刘旭阳,Email:xliu1213@126.com

【摘要】 目的 探讨中国汉族 Wagner 综合征一家系的临床特征及致病原因,分析 VCAN 基因变异与患者表型的关系。方法 采用家系调查研究方法,于 2020 年 1 月在厦门大学附属厦门眼科中心收集中国汉族 Wagner 综合征一家系共 3 代 3 名成员,其中患者 5 例,各代均有发病。所有家系成员均接受全面的病史采集和眼科常规检查,包括视力、眼压、裂隙灯显微镜眼前节检查、直接检眼镜检查等;先证者和部分患者采用眼前节照相检查眼前节情况,经彩色眼底照相、光相干断层扫描检查眼底情况,采用超声生物显微镜检查房角情况。采集所有成员外周静脉血并提取基因组 DNA,通过高通量目标区域捕获测序和 Sanger 测序进行致病基因变异分析验证,采用美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南对变异位点进行评分,通过蛋白结构和功能预测网站 PredictProtein 对变异位点结构和功能进行预测。结果 该 Wagner 综合征家系符合常染色体显性遗传方式,所有患者均无全身病史和其他异常表现,眼部病变共同特征为悬韧带异常、早发白内障、玻璃体空腔、玻璃体浓缩、玻璃体腔中面纱状增生膜、视网膜脉络膜萎缩变薄、牵拉性视网膜脱离、视网膜色素沉着。先证者已行双眼白内障手术,术后出现双眼人工晶状体脱位。遗传学分析发现该家系中 VCAN 基因上的 1 个杂合剪接位点变异 c.9265+1G>A,与疾病表型共分离,ACMG 指南评级为可能致病性变异。蛋白质功能预测结果显示,该变异碱基对取代可引起截短 1 754 个氨基酸的蛋白质产物形成,导致单倍剂量不足,糖胺聚糖附着位点严重减少,使得 Versican 蛋白功能出现异常。结论 本研究在国内首次报道了中国 Wagner 综合征一家系,通过分子遗传学分析确定了该家系存在 VCAN 基因 c.9265+1G>A 杂合变异。

【关键词】 Wagner 综合征; 玻璃体视网膜病变; 遗传学分析; 表型; 家系; VCAN 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070963)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210318-00184

Clinical and molecular genetics research of a Chinese Han family with Wagner syndrome

Cai Suping¹, Zhang Daren², Luo Xiaoling³, Huang Longxiang⁴, Wang Tingting⁵, Xu Tingting⁴, Liu Xuyang^{2,3}

¹Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen 518040, China; ²Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361016, China; ³Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, China; ⁴Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; ⁵Department of Ophthalmology, West China Xiamen Hospital of Sichuan University, Xiamen 361021

Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical features and pathogenic causes of a Chinese Han family with Wagner syndrome, and to analyze the relationship between VCAN gene mutation and patient phenotype. **Methods** The method of family pedigree investigation was adopted. A Chinese Han family with Wagner syndrome in 3 generations including 13 family members was collected in Xiamen Eye Center of Xiamen University in January 2020, and 5 patients from 3 generations were diagnosed. All members underwent a comprehensive medical history collection and routine ophthalmological examinations, including visual acuity, intraocular pressure, slit lamp microscopy, and ophthalmoscopy to analyze the condition of anterior segment and fundus. Anterior segment photography, fundus photography, optical coherence tomography and ultrasound biological microscopy were carried out in the proband and some patients to analyze the condition of anterior segment, fundus and anterior chamber angle. The peripheral venous blood of all family members was collected for genomic DNA extraction, and pathogenic gene variation analysis for verification was through high-throughput target region capture sequencing and Sanger sequencing. Variants were scored using the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines, and the structure and function of

variants were predicted through PredictProtein. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Xiamen Eye Center of Xiamen University (No. MR-35-22-002800). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The Chinese pedigree with Wagner syndrome was in accordance with autosomal dominant inheritance pattern, and all patients had no history of systemic disease or other abnormal manifestations. The common ophthalmic features of the patients were abnormal suspensory ligament, premature cataract, vitreous cavity, vitreous condensation, veil-like proliferative membrane in the vitreous cavity, retinal choroid atrophy and thinning, tractional retinal detachment, and retinal pigmentation. The proband had binocular cataract surgery, and binocular intraocular lens dislocation occurred after the operation. Genetic analysis revealed that a heterozygous splice site variation c. 9265+1G>A in the *VCAN* gene in this family was co-segregated with the disease phenotype and graded as a likely pathogenic variant by the ACMG guidelines. This variant base pair substitution could cause the formation of a protein product with 1 754 amino acids shorter, resulting in insufficient haploid dosage and severe reduction of glycosaminoglycan attachment sites, making the versican protein dysfunctional. **Conclusions** It is the first time to report a Chinese family with Wagner syndrome in China, and it is confirmed that the family has a heterozygous variation in the *VCAN* gene c. 9265+1G>A by molecular genetic analysis.

[Key words] Wagner syndrome; Vitreoretinopathy; Genetic analysis; Phenotype; Pedigree; *VCAN* gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070963)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20210318-00184

Wagner 综合征是一种罕见的遗传性玻璃体视网膜疾病,以玻璃体空腔,玻璃体腔内条带状、膜状或网纱状增生牵引为主要临床表现,可继发视网膜脱离、脉络膜视网膜萎缩、进行性夜盲、近视及早发白内障,其中进行性脉络膜视网膜萎缩和继发性视网膜脱离是引起视力严重下降的主要原因^[1]。*VCAN* 基因变异可引起 Wagner 综合征,遗传方式为常染色体显性遗传。*VCAN* 基因编码的 Versican 蛋白是一种硫酸软骨素蛋白聚糖,在胚胎发育中起重要作用,*VCAN* 基因敲除的小鼠在胚胎期致死,说明其致病机制为 *VCAN* 基因功能缺失^[2-3]。目前国内尚未见 Wagner 综合征病例及家系报道,本研究对中国汉族 Wagner 综合征一家系的临床表现及分子遗传学特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

家系信息采集自厦门大学附属厦门眼科中心和福建医科大学附属第一医院眼科。采用家系调查研究方法,于 2020 年 1 月在厦门大学附属厦门眼科中心收集中国汉族 Wagner 综合征一家系共 3 代 13 名成员,其中确诊患者共 5 例。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经厦门大学附属厦门眼科中心医学伦理委员会批准(批文号:MR-35-22-002800),所有受检者均充分了解本研究目的并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 全身及眼科检查 详细询问所有受试者病史,全身检查包括口面部、骨骼、关节、肌肉及听力检查;眼科检查包括裸眼视力和最佳矫正视力(国际标准视力表)、非接触式眼压计(TX-20,日本佳能公司)

测量受试者眼压,裂隙灯显微镜检查眼前节情况,直接检眼镜、眼底照相(Visucam524,德国 Carl Zeiss 公司)、广角眼底照相(欧宝 200,德国欧宝公司)、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)(AngioPlex™ Cirrus HD-OCT 5000,德国 Carl Zeiss 公司)检查眼底情况,超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope,UBM)(法国光太公司)检查眼前节及房角情况等,家系中已故成员病历资料由其子女提供。

1.2.2 分子遗传学分析 基因检测及分子遗传学分析由暨南大学附属深圳眼科医院、深圳市人民医院、四川大学华西厦门医院共同完成。采用 HaploPainter 软件绘制家系图,并进行系谱分析。采集受试者 2 ml 外周静脉血于 EDTA 抗凝管中,提取基因组 DNA 样本后,由上海韦翰斯生物医药科技公司对先证者 DNA 使用高通量目标区域捕获测序进行检测,芯片包含已知玻璃体视网膜疾病的 386 个基因,针对筛选出的变异位点,对该家系中其他家庭成员进行共分离验证。采用美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南对变异位点进行评分,通过蛋白结构和功能预测网站 PredictProtein(<https://predictprotein.org>)对 *VCAN* 结构和功能进行预测。

2 结果

2.1 Wagner 家系遗传方式及特点

该家系符合 Wagner 综合征临床诊断者共 5 例(表 1),各代均有发病,其中男 3 例,女 2 例,1 例已去世,表型正常者 8 人。家系中无近亲结婚史,且 3 代连

表 1 Wagner 综合征家系患者表现型分析
Table 1 Phenotype analysis of patients from a Wagner syndrome family

患者	确诊年龄(岁)	视力(右眼/左眼)	眼部主要表现	是否手术	突变位点	类型
II-3	52	均为手动/眼前	早发白内障、人工晶状体脱位、玻璃体浓缩、视网膜面纱样增生膜、色素沉着、视网膜脉络膜萎缩,虹膜无前后粘连,无明显色素脱失,无明显房水闪辉,KP(-)	是	c. 9265+1G>A	杂合
II-5	51	无光感/0.6	早发白内障、视网膜面纱样增生膜、色素沉着、视网膜脱离及黄斑水肿	是	c. 9265+1G>A	杂合
III-1	26	0.1/0.25	前房浅(约 1/4 CT)、视网膜面纱样增生膜、色素沉着、视网膜脉络膜萎缩	是	c. 9265+1G>A	杂合
III-2	20	未查	前房浅(约 1/4 CT)、眼底色素沉着	否	c. 9265+1G>A	杂合

注:KP:角膜后沉着物;CT:角膜厚度
Note:KP:keratic precipitate;CT:corneal thickness

续发病;男女患者发病概率无明显差别;患者双亲中必有一方患病;若父母双方均未患病,所有子女均不患病。该家系遗传模式符合常染色体显性遗传(图 1)。

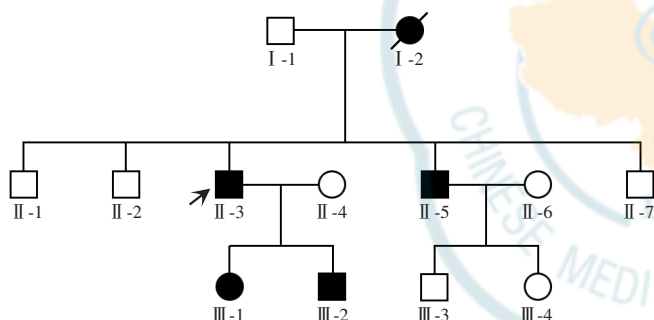


图 1 Wagner 综合征家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;●:女性患者;/:已故;↗:先证者

Figure 1 Pedigree of a Chinese family with Wagner syndrome □: normal male; ○: normal female; ■: affected male; ●: affected female; /: deceased; ↗: proband

2.2 Wagner 综合征家系患者表型特征

先证者 II-3,男,52 岁,双眼人工晶状体脱位。先证者女儿 III-1 自幼双眼视力差,伴有夜盲,曾因双眼急性闭角型青光眼(右眼急性发作期,左眼临床前期)

在当地医院行药物降眼压治疗。先证者儿子 III-2 夜间视力差,暂未出现其他眼部症状。该家系所有患者均无全身病史和全身异常表现,眼部病变具有以下特点:(1)前房浅(约 1/4 CT),有闭角型青光眼的发病趋势。先证者及其胞弟 II-5 已行白内障手术,其前房状况不能反映真实情况,先证者女儿 III-1 和儿子 III-2 双眼前房浅(图 2);(2)悬韧带异常,玻璃体浓缩。先证者扩瞳后可见双眼人工晶状体向下方移位,上方悬韧带稀疏,瞳孔区可见浓缩的玻璃体(图 3);(3)白内障发病年龄早。家系中先证者及其胞弟 II-5 在约 40 岁时已有明显白内障,因二人均已行白内障手术,故无影像学资料;(4)视网膜牵拉膜形成。先证者及其女 III-1 眼底均可见明显的视网膜面纱样增生膜形成,先证者胞弟 II-5 曾因视网膜脱离行手术治疗,眼底可见增生膜形成,牵拉视网膜,引起神经上皮脱离,黄斑水肿(图 4);(5)视网膜脉络膜萎缩。先证者及其女 III-1 眼后节 OCT 均可见明显视网膜脉络膜萎缩变薄(图 5);(6)眼底色素沉着。先证者及其胞弟 II-5、其女 III-1、其子 III-2 双眼底均可见不同程度色素沉着;(7)先证者瞳孔欠圆,但无葡萄膜炎病史,虹膜无前后粘连及明显色素脱失,无明显房水闪辉,KP(-)。

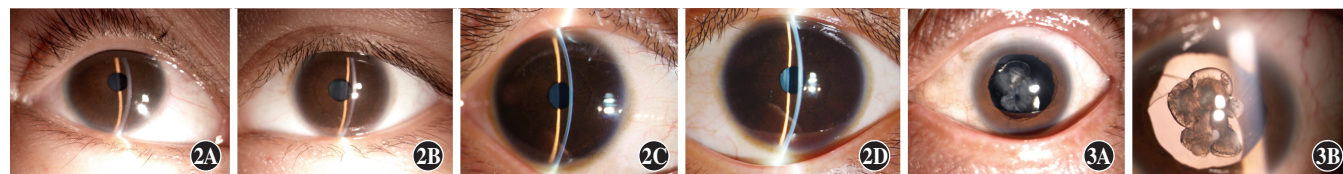


图 2 患者 III-1 和 III-2 双眼前节照相 显示双眼前房浅 A:患者 III-1 右眼 B:患者 III-1 左眼 C:患者 III-2 右眼 D:患者 III-2 左眼

图 3 先证者 II-3 左眼前节照相 A:人工晶状体向下方移位 B:上方悬韧带稀疏,瞳孔区可见浓缩的玻璃体机化膜

Figure 2 Anterior segment images of both eyes of patients III-1 and III-2 Anterior chambers were shallow A:right eye of III-1 B:left eye of III-1 C:right eye of III-2 D:left eye of III-2 Figure 3 Photograph of the left anterior segment of the proband II-3 A:The intraocular lens shifted downward B:The upper suspensory ligament was sparse, and the condensation of organized vitreous membrane was observed in pupil area

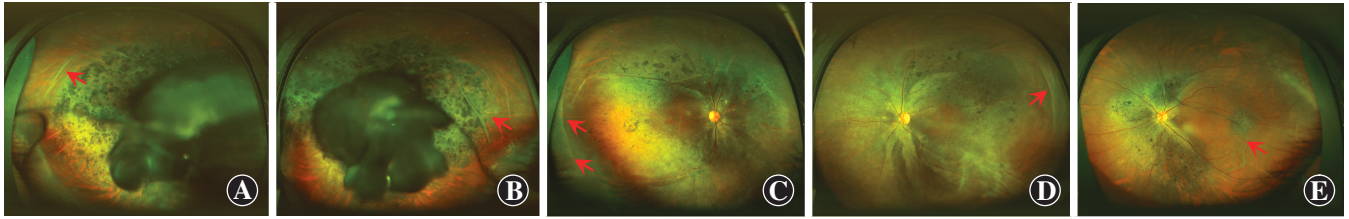


图 4 先证者及患者 II -5、III -1 彩色眼底照相 先证者及其女儿 III -1 双眼眼底均可见明显的视网膜面纱样增生膜 (箭头) 形成及色素沉着;先证者胞弟 II -5 左眼眼底可见增生膜 (箭头) 形成及色素沉着 A:先证者右眼 B:先证者左眼 C:先证者女儿 III -1 右眼 D:先证者女儿 III -1 左眼 E:先证者胞弟 II -5 左眼

Figure 4 Color fundus images of proband and patients II -5, III -1 Obvious retinal veil-like proliferative membrane (arrow) was observed in both eyes of the proband and his daughter III -1, and pigmentation was seen in their fundus. The proliferative membrane (arrow) and pigmentation was observable in the fundus of the left eye of the proband's younger brother II -5 A:right eye of proband B:left eye of proband C:right eye of proband's daughter III -1 D:left eye of proband's daughter III -1 E:left eye of proband's younger brother II -5

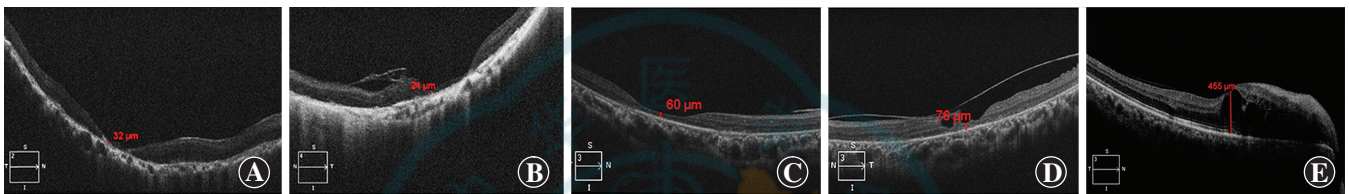


图 5 先证者及患者 II -5、III -1 黄斑 OCT 图像 先证者及其女儿 III -1 均可见双眼视网膜及脉络膜明显萎缩变薄;先证者胞弟 II -5 左眼眼底增生膜牵拉视网膜引起神经上皮脱离及黄斑水肿 A:先证者右眼 B:先证者左眼 C:先证者女儿 III -1 右眼 D:先证者女儿 III -1 左眼 E:先证者胞弟 II -5 左眼

Figure 5 Macular OCT images of proband and patients II -5, III -1 Significant atrophy and thinning of the retina and choroid were seen in both eyes of the proband and his daughter III -1. Proliferative membrane was observed in the fundus of left eye of II -5, the proband's younger brother, stretching the retina and causing neuroepithelial detachment and macular edema A:right eye of proband B:left eye of proband C:right eye of proband's daughter III -1 D:left eye of proband's daughter III -1 E:left eye of proband's younger brother II -5

2.3 基因测序

高通量目标区域捕获测序和 Sanger 测序发现该家中 *VCAN* 基因上的 1 个杂合经典剪接位点变异 c. 9265+1G>A, 该变异与疾病共分离 (图 6)。该变异为罕见变异, 目前已有文献报道在 Wagner 综合征型玻璃体视网膜病变患者中检测到该变异, 相关信息已被

收录在人类基因突变数据库和 Clinvar 数据库中, 在千人基因组、ExAC、gnomAD 数据库中均未收录该变异, ACMG 评级为 PM2。该变异为经典剪接变异, 可能导致该基因的功能缺失, ACMG 评级为 PVS1。参照 ACMG 指南, 该变异为可能致病性变异。该变异位于剪切位点, 通过蛋白质功能预测, 其碱基对取代可引起截短 1 754 个氨基酸的蛋白质产物形成, 导致单倍体剂量不足, 糖聚聚糖附着位点严重减少, 使 Versican 蛋白功能出现异常。

3 讨论

本研究中通过对家系成员详细的临床检查发现, 该 Wagner 综合征家系的眼部病变共同特征包括悬韧带异常、早发白内障、玻璃体空腔、玻璃体浓缩、玻璃体腔中面纱状增生膜、视网膜脉络膜萎缩变薄、牵拉性视网膜脱离、视网膜色素沉着。先证者白内障术后出现双人工晶状体脱位, 部分患者还存在浅前房等闭角型青光眼的发病诱因。Wagner 综合征的症状通常在青春期出现, 但也可以在幼年时期开始。除该家系所表现出的临床特征外, 有研究者报道部分 Wagner 综合征患者还可出现因

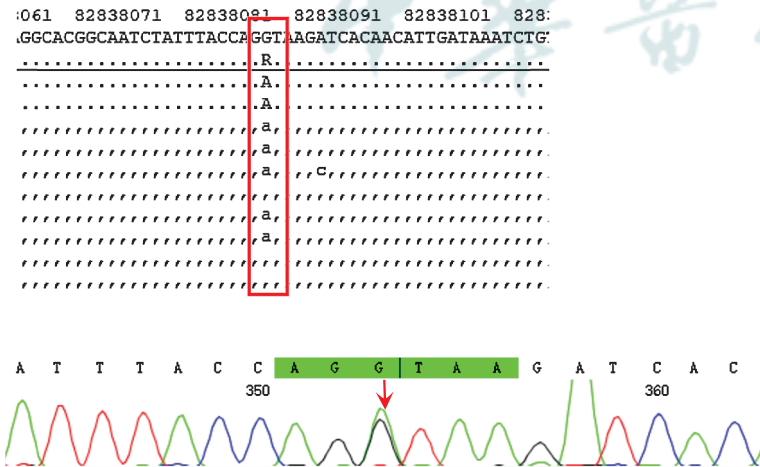


图 6 Wagner 综合征患者 *VCAN* 基因序列片段 该家系中所有患者 *VCAN* 基因上发现 1 个杂合经典剪接位点变异 c. 9265+1G>A, 如红色方框及红色箭头所示

Figure 6 *VCAN* gene sequence fragment of patients with Wagner syndrome A heterozygous canonical splicing site variant c. 9265+1G>A was found in the *VCAN* gene of all patients in the family, as shown by the red box and red arrow

黄斑牵拉引起位移产生假性斜视外观、小眼症、虹膜萎缩和原始玻璃体持续增生等临床表现^[4-5]。

Stickler 综合征是一种结缔组织疾病,其眼部特征与 Wagner 综合征类似,都存在较典型的玻璃体凝胶结构异常和视网膜改变,不同的是,Wagner 综合征没有全身系统性病变,而 Stickler 综合征可合并关节、颌面部及听力损伤等全身异常^[6-7]。但常见的 1 型 Stickler 综合征多数仅有眼部异常表现^[8],在临床上不易与 Wagner 综合征区分,需进一步行遗传学检查加以鉴别。Wagner 综合征与 Stickler 综合征在遗传学方面有明显区别,前者是由于位于染色体 5q 的 *VCAN* 基因变异导致,几乎完全外显^[9],后者则由于位于染色体 12q 的胶原合成相关基因变异导致,遗传方式也较为多样,最常见的是由 *COL2A1* 基因变异引起^[10],还可见于 *COL11A1*、*COL11A2*、*COL9A1*、*COL9A2* 及 *COL9A3* 等基因^[11-14]。Wagner 综合征还需与 Jansen 综合征及侵蚀性玻璃体视网膜病变综合征相鉴别。Jansen 综合征常见临床表现为视网膜脱离^[15],侵蚀性玻璃体视网膜病变除了与 Wagner 综合征有相似的临床表现外,由于脉络膜视网膜萎缩更明显,可引起进行性夜盲和向心性视野缩窄^[16]。

Wagner 综合征由 *VCAN* 基因变异引起。*VCAN* 有 15 个外显子,编码一种具有 3 396 个氨基酸的大型硫酸软骨素蛋白聚糖 Versican。Versican 蛋白在胚胎发育中起重要作用,*VCAN* 基因敲除的小鼠在胚胎期致死,说明其致病机制为 *VCAN* 基因的功能缺失。Versican 是一种细胞外基质蛋白,是玻璃体的组成部分,参与维持玻璃体结构的完整性^[17]。已知 Versican 的 4 种转录物/同工型蛋白质分别是包含 2 个外显子的 V0(NM004385.4)、缺乏外显子 7 的 V1(NM001164097)、缺乏外显子 8 的 V2(NM001164098)和缺乏外显子 7 及外显子 8 的 V3(NM001126336)^[18],由外显子 7 和外显子 8 的可变剪接产生,并且在许多组织中表达,其中包括眼组织^[18-19]。这 2 个外显子包含糖胺聚糖附着位点,可支持硫酸软骨素侧链聚集。糖胺聚糖残基在翻译后与外显子 7 和外显子 8 编码的蛋白质结构域相连,这些残基参与了玻璃体凝胶的形成^[17]。迄今为止,所有已被报道的 Wagner 综合征患者基因变异均影响了 *VCAN* 基因的保守内含子 7 受体剪接位点或内含子 8 的供体剪接位点^[18,20-26]。

目前尚无研究表明 Versican 在晶状体内表达,但在多个不同 *VCAN* 变异位点的 Wagner 综合征研究报告中均存在白内障^[1-3],而在国外与本研究相同的 c. 9265+1G>A 杂合突变家系中亦存在白内障这一表

型^[25-26],且该突变与表型共分离,因此可认为本研究中早发白内障这一表型与 *VCAN* 变异密切相关。该家系基因分析并未发现与 Wagner 综合征及早发白内障这一表型共分离的其他变异位点。因此,目前尚无其他证据提示本病是由于其他基因变异引起的早发白内障。然而,也不排除白内障表型与 *VCAN* 基因相关其他基因变异有关的可能性,亦有可能由于玻璃体异常导致了继发性晶状体发育异常,值得深入研究。

目前虽然尚不能完全解释 Wagner 综合征的确切分子发病机制,但很明显其涉及剪接。内含子 7 剪接受体位点变异可以激活 21 个碱基对的隐蔽剪接位点,使其成为外显子 8 的异常转录本^[18,20,24],有报道在携带 c. 9265+1G>A 变异的 Wagner 综合征患者的血液中能够发现少量该异常转录本^[21]。本研究首次在中国汉族一家系中确定了 *VCAN* 基因 c. 9265+1G>A 变异是该 Wagner 综合征分子遗传学上的致病原因,定位在外显子 8 侧翼的保守剪接位点,并推断该基因产生变异后持续降低剪接位点的作用强度,从而促进外显子产生的同工型蛋白 V2 亚型增加。此前有研究表明,在剪接受体位点(c. 4004-1,-2 和-5)变异的 Wagner 综合征患者 V2 表达可增加 80 倍,能够进一步支持这一观点^[20,22]。V2 蛋白具有相当数量的侧链,因此,进一步探讨 V2 蛋白侧链的功能及相互作用有助于解释该家系眼部表型的机制,如高发病率的视网膜脱离或容易引起视网膜脱离的周边部视网膜病变,以及进行性的视网膜脉络膜萎缩导致视力严重下降及视功能障碍。本研究家系具有玻璃体浓缩、视网膜增生及牵拉、黄斑病变、视网膜脉络膜萎缩等 Wagner 综合征的较典型临床表型,与国外对该病 c. 9265+1G>A 这一变异位点的相关研究结果比较^[25-26],本研究中 Wagner 综合征家系的眼前节相关症状及体征,如浅前房及伴发急性闭角型青光眼、早发白内障及悬韧带异常、晶状体脱位等相关表型未见报道。本研究于国内首次报道了中国汉族 Wagner 综合征一家系的 *VCAN* 基因变异,为该疾病家系临床表型及基因变异位点提供了更多的数据,对指导 Wagner 综合征的诊断具有一定意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蔡素萍: 酝酿和设计试验、实施研究、起草及修改文章; 张达人、王婷婷: 实施研究、采集数据、起草文章; 罗小玲: 修改文章; 黄龙翔: 分析和解释数据、起草文章; 许婷婷: 采集数据、起草文章; 刘旭阳: 酝酿和设计试验、指导试验、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Graemiger RA, Niemeyer G, Schneeberger SA, et al. Wagner

- vitreoretinal degeneration. Follow-up of the original pedigree [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102 (12) : 1830 - 1839. DOI: 10. 1016/s0161-6420(95) 30787-7.
- [2] Snyder JM, Washington IM, Birkland T, et al. Correlation of versican expression, accumulation, and degradation during embryonic development by quantitative immunohistochemistry [J]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63 (12) : 952 - 967. DOI: 10. 1369/0022155415610383.
- [3] Hatano S, Makino S, Watanabe H. Ventricular septal defects in mice targeted deletion of versican in vascular smooth muscle cells [J/OL]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (suppl_1) : 1438 [2022 - 02 - 15]. https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/suppl_1/P1438/2860621. DOI: 10. 1093/eurheartj/eh308. P1438.
- [4] Brown DM, Kimura AE, Weingeist TA, et al. Erosive vitreoretinopathy. A new clinical entity [J]. *Ophthalmology*, 1994, 101 (4) : 694 - 704. DOI: 10. 1016/s0161-6420(94) 31276-0.
- [5] Maumenee IH, Stoll HU, Mets MB. The Wagner syndrome versus hereditary arthropthalmopathy [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1982, 80 : 349 - 365.
- [6] Kloeckener-Gruissem B, Amstutz C. VCAN-related vitreoretinopathy// Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. Gene reviews [M]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 2009 : 78 - 93.
- [7] Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 138A (3) : 199 - 207. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 30955.
- [8] Suemori S, Sawada A, Shiraki I, et al. Stickler syndrome type 1 accompanied by membranous vitreous anomaly in two Japanese sisters [J]. *Semin Ophthalmol*, 2014, 29 (1) : 45 - 47. DOI: 10. 3109/13506129. 2013. 839805.
- [9] Thomas AS, Branham K, Van Gelder RN, et al. Multimodal imaging in Wagner syndrome [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47 (6) : 574 - 579. DOI: 10. 3928/23258160-20160601-10.
- [10] Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome [J]. *J Med Genet*, 1999, 36 (5) : 353 - 359.
- [11] Richards AJ, Yates JR, Williams R, et al. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the *COL11A1* gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5 (9) : 1339 - 1343. DOI: 10. 1093/hmg/5. 9. 1339.
- [12] Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, et al. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the *COL9A1* gene [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (7) : 4774 - 4779. DOI: 10. 1167/iovs. 10-7128.
- [13] Goyal M, Kapoor S, Ikegawa S, et al. Stickler syndrome type 1 with short stature and atypical ocular manifestations [J/OL]. *Case Rep Pediatr*, 2016, 2016 : 3198597 [2022 - 02 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018693/>. DOI: 10. 1155/2016/3198597.
- [14] Faletra F, D'Adamo AP, Bruno I, et al. Autosomal recessive Stickler syndrome due to a loss of function mutation in the *COL9A3* gene [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A (1) : 42 - 47. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 36165.
- [15] Jansen LM. Degeratio hyaloideo-retinalis hereditaria [J]. *Ophthalmologica*, 1962, 144 : 458 - 464. DOI: 10. 1159/000304398.
- [16] Perveen R, Hart-Holden N, Dixon MJ, et al. Refined genetic and physical localization of the Wagner disease (WGN1) locus and the genes *CRTL1* and *CSPG2* to a 2- to 2. 5-cM region of chromosome 5q14. 3 [J]. *Genomics*, 1999, 57 (2) : 219 - 226. DOI: 10. 1006/geno. 1999. 5766.
- [17] Theocharis DA, Skandalis SS, Noulas AV, et al. Hyaluronan and chondroitin sulfate proteoglycans in the supramolecular organization of the mammalian vitreous body [J]. *Connect Tissue Res*, 2008, 49 (3) : 124 - 128. DOI: 10. 1080/03008200802148496.
- [18] Miyamoto T, Inoue H, Sakamoto Y, et al. Identification of a novel splice site mutation of the *CSPG2* gene in a Japanese family with Wagner syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (8) : 2726 - 2735. DOI: 10. 1167/iovs. 05-0057.
- [19] Zhao X, Russell P. Versican splice variants in human trabecular meshwork and ciliary muscle [J]. *Mol Vis*, 2005, 11 : 603 - 608.
- [20] Mukhopadhyay A, Nikopoulos K, Maugeri A, et al. Erosive vitreoretinopathy and wagner disease are caused by intronic mutations in *CSPG2*/versican that result in an imbalance of splice variants [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (8) : 3565 - 3572. DOI: 10. 1167/iovs. 06-0141.
- [21] Kloeckener-Gruissem B, Bartholdi D, Abdou MT, et al. Identification of the genetic defect in the original Wagner syndrome family [J]. *Mol Vis*, 2006, 12 : 350 - 355.
- [22] Meredith SP, Richards AJ, Flanagan DW, et al. Clinical characterisation and molecular analysis of Wagner syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (5) : 655 - 659. DOI: 10. 1136/bjo. 2006. 104406.
- [23] Ronan SM, Tran-Viet KN, Burner EL, et al. Mutational hot spot potential of a novel base pair mutation of the *CSPG2* gene in a family with Wagner syndrome [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (11) : 1511 - 1519. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2009. 273.
- [24] Brézin AP, Nedelec B, Barjol A, et al. A new VCAN/versican splice acceptor site mutation in a French Wagner family associated with vascular and inflammatory ocular features [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 1669 - 1678.
- [25] Rothschild PR, Audo I, Nedelec B, et al. De novo splice mutation in the versican gene in a family with Wagner syndrome [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (6) : 805 - 807. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 681.
- [26] Li S, Li M, Sun L, et al. Identification of novel copy number variations of *VCAN* gene in three Chinese families with Wagner disease [J/OL]. *Genes (Basel)*, 2020, 11 (9) : 992 [2022 - 02 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854301/>. DOI: 10. 3390/genes11090992.

(收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-08-22)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

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

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……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

递法明片 惠州市百吉瑞医药有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底

