

# 中国白内障-小角膜综合征一家系突变基因及表型分析

张达人<sup>1</sup> 卢岚<sup>2</sup> 曾杰<sup>3</sup> 李丹丽<sup>4</sup> 王云<sup>4</sup> 王希振<sup>4</sup> 黄璪<sup>2</sup> 樊宁<sup>4</sup> 刘旭阳<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>厦门大学附属厦门眼科中心, 厦门 361000; <sup>2</sup>福建医科大学附属协和医院眼科 福建医科大学眼视光学系, 福州 350001; <sup>3</sup>中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院眼科, 福州 350001; <sup>4</sup>深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼病防治研究所, 深圳 518000; <sup>5</sup>深圳市人民医院眼科, 深圳 514080

通信作者: 刘旭阳, Email: xliu1213@126.com

**【摘要】** 目的 分析白内障-小角膜综合征 (CCMC) 一家系的临床特征和分子遗传学特点。方法 采用家系调查研究方法, 收集 2019 年 7 月于厦门大学附属厦门眼科中心确诊的汉族 CCMC 一家系。详细询问病史, 对家系中部分成员进行眼部检查, 包括视力、眼压、裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、眼部 B 型超声、角膜直径、眼前节光相断层扫描、超声生物显微镜、角膜内皮镜及角膜地形图检查等。采集部分患者及家系成员外周血, 提取 DNA。对先证者 DNA 进行靶向高通量测序, 所用芯片包含 188 个与晶状体异常相关的已知致病基因, 在家系其他成员中应用 Sanger 测序对可疑位点进行验证, 验证突变是否与临床表型共分离, 明确该家系致病基因。采用蛋白功能预测软件 REVEL 对发现的变异位点进行生物信息学分析, 评估该变异的致病性; 采用 InterPro 分析蛋白保守结构域; 采用 ProtParam 工具分析突变蛋白物理化学性质; 采用 PolyPhen-2 在线软件预测突变蛋白的有害性; 通过 NCBI 网站对致病基因的突变位点进行同源性分析, 比较其不同物种中的保守性。结果 该家系共 4 代 39 人, 其中患者 11 例, 符合常染色体显性遗传。临床表现为先天性白内障合并小角膜, 其他眼部检查及全身系统性检查结果未见明显异常。基因检测结果显示先证者存在 *CRYAA* 基因杂合变异 c. 61C>T, 导致第 21 位氨基酸由精氨酸变异为色氨酸 (p. Arg21Trp), Sanger 测序验证结果证实该杂合变异与疾病共分离。ProtParam 分析显示该位点变异后蛋白产物阳离子基团总数减少, 且亲水性及稳定性下降; PolyPhen-2 在线软件预测为有害变异; 同源性分析显示该变异位点对应的氨基酸序列在多物种中高度保守。结论 *CRYAA* 基因 c. 61C>T p. Arg21Trp 可能是导致该家系发病的原因, 为国内首次报道。

**【关键词】** 白内障-小角膜综合征; 家系; 基因检测; 突变; *CRYAA* 基因

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (82070963); 福建省医学创新项目 (2017-CX-18); 深圳市科创委基础科研项目 (JCYJ20210324125614039); 厦门市医疗卫生科技计划项目 (3502Z20194066、3502Z20194069)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200224-00099

## Genetic analysis of a Chinese family with cataract-microcornea syndrome

Zhang Daren<sup>1</sup>, Lu Lan<sup>2</sup>, Zeng Jie<sup>3</sup>, Li Danli<sup>4</sup>, Wang Yun<sup>4</sup>, Wang Xizhen<sup>4</sup>, Huang Li<sup>2</sup>, Fan Ning<sup>4</sup>, Liu Xuyang<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Fujian Medical University Union Hospital, Department of Ophthalmology & Optometry, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, The 900 Hospital of Joint Logistics Troop of People's Liberation Army, Fuzhou 350001, China; <sup>4</sup>Shenzhen Eye Hospital, School of Optometry, Shenzhen University, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, China; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 514080, China  
Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical and molecular genetic characteristics of a Chinese family with congenital cataract-microcornea syndrome. **Methods** The method of pedigree investigation was adopted. A Chinese Han family with congenital cataract-microcornea syndrome was recruited in Xiamen Eye Center of Xiamen University. All the family members received detailed ophthalmologic examination including the best corrected visual acuity, intraocular pressure measurement by handheld applanation tonometry, slit lamp biomicroscopy, color fundus photography, B-scan ultrasonography, corneal diameter, anterior segment optical coherence tomography, ultrasound biomicroscopy, corneal endoscopy, and corneal topography. Genomic DNA was extracted from peripheral venous blood from some patients and unaffected family members. Targeted high-throughput DNA sequencing was performed on the proband. The sequencing chip contained 188 known pathogenic genes related to lens abnormalities. Suspected

pathogenic genes were verified by Sanger sequencing in phenotypically normal family members to identify the co-segregation and the disease-causing gene. Bioinformatics analysis was performed to analyze the pathogenicity of variants by REVEL. Conserved protein domains were analyzed by InterPro. Physicochemical property of the mutant protein was analyzed by ProtParam. The deleteriousness of the protein was predicted by PolyPhen-2. Homology of the variants in pathogenic gene was analyzed by NCBI website to compare the conservation among various species. This study followed the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Xiamen Eye Center of Xiamen University (No. XMYKZX-LW-2009-003). Written informed consent was obtained from each subject prior to entering the study cohort. **Results** There were 39 members of 4 generations in this family including 11 patients with an autosomal dominant inheritance pattern. Clinical features of the patients included congenital cataract and microcornea. No obvious abnormality was found in ophthalmic and general examination. A heterozygous mutation c. 61C>T in the *CRYAA* gene was found, resulting in the mutation of the amino acid from arginine to tryptophan (p. Arg21Trp) at position 21, consistent with co-segregation. The number of cationic cluster in the mutant protein decreased, and the hydrophilicity and stability were reduced. The variant was predicted to be deleterious and was highly conserved in multiple species. **Conclusions** A novel heterozygous mutation c. 61C>T p. Arg21Trp in *CRYAA* gene is considered as the causal gene of this family. It is the first time this variant has been reported in China.

**[Key words]** Cataract-microcornea syndrome; Pedigree; Genetic testing; Mutation; *CRYAA* gene

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82070963); Fujian Medical Innovation Project (2017-CX-18); Basic Research Project of Science and Technology Innovation Committee of Shenzhen (JCYJ20210324125614039); Science and Technology Plan Project in Medical and Health of Xiamen (3502Z20194066, 3502Z20194069)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200224-00099

先天性白内障占儿童致盲眼病的 10%~38%，其中至少 30% 由遗传因素引起<sup>[1-2]</sup>。遗传性白内障常见的遗传方式是常染色体显性遗传，且具有遗传异质性<sup>[3]</sup>。先天性白内障-小角膜综合征 (congenital cataract-microcornea syndrome, CCMC) 占常染色体显性遗传先天性白内障的 12%~18%<sup>[4]</sup>。CCMC 特征是先天性白内障合并小角膜，而不伴有其他全身疾病或发育异常，其原因可能与晶状体发育不良的继发性损伤或某些生长或转录因子突变相关<sup>[5]</sup>。迄今为止，已报道 100 多个基因与先天性白内障有关<sup>[5]</sup>，其中至少有 8 个基因同时与角膜发育异常相关，包括编码晶状体蛋白的基因晶状体蛋白  $\alpha$ -A (*CRYAA*, MIM 123580)、晶状体蛋白  $\beta$ -A4 (*CRYBA4*, MIM 123631)、晶状体蛋白  $\beta$ -B1 (*CRYBB1*, MIM 600929)、晶状体蛋白  $\beta$ -B2 (*CRYBB2*, MIM 123620)、晶状体蛋白  $\gamma$ -C (*CRYGC*, MIM 123680)、晶状体蛋白  $\gamma$ -D (*CRYGD*, MIM 123690) 及  $\alpha$ 8 连接蛋白 (*GJA8*, MIM 600897)、v-maf 禽肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 (*MAF*)<sup>[4,6-14]</sup> 等。本研究对 1 个 4 代常染色体显性遗传 CCMC 家系的临床表型及分子遗传学特点进行分析，确定该家系的致病基因。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用家系调查研究方法，2019 年 7 月于厦门大学附属厦门眼科中心和福建医科大学附属协和医院眼科收集福建尤溪汉族 CCMC 一家系，该家系共 4 代 39

人，其中患者 11 例。本研究遵循《赫尔辛基宣言》，研究方案由厦门大学附属厦门眼科中心医学伦理委员会批准 (批文号: XMYKZX-LW-2009-003)，所有受检者均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 病史采集** 对家系中能取得联系的成员 10 人在尤溪县中医院眼科进行基本信息登记，包括姓名、性别、出生日期、与先证者的关系、居住地、联系方式，并对相关成员既往眼部健康状况、全身健康状况、亲属眼部及全身状况进行病史回顾，包括个人史、既往视力、是否有系统性疾病及眼部或全身手术史或外伤史等。先证者及家系中患者的后续检查及复查在厦门大学附属厦门眼科中心、福建医科大学附属协和医院眼科以及尤溪县中医院眼科完成。

**1.2.2 眼部检查** 对家系成员进行详细眼科检查，包括裸眼视力、最佳矫正视力、眼压 (SW-500 型手持式回弹式眼压计，天津索维电子技术有限公司)、裂隙灯显微镜 (SL990N，意大利 CSO 公司)、彩色眼底照相仪 (VISVCAM 524，德国 Carl Zeiss 公司)、眼部 B 型超声仪 (法国光太公司)、角膜直径测量、眼前节光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) (SS-1000，日本 Tomey 公司)、超声生物显微镜 (法国光太公司)、角膜内皮镜 (SP-1P，日本 Topcon 公司) 及角膜地形图仪 (Pentacam AXL，美国 Oculus 公司) 检查等。

**1.2.3 基因组 DNA 提取** 采集受检者外周静脉血 2 ml 于 EDTA 抗凝管。采用 QIAGEN DNA 抽提试剂

盒从 200 μl 外周血中提取基因组 DNA,采用紫外分光光度计进行 DNA 定量和纯度检测。

**1.2.4 基因突变检测** 采用北京迈基诺医学检验所开发的晶状体异常基因检测芯片 panel-V3(含与晶状体异常发育相关的 188 个已知致病基因)对先证者进行基因筛查。基于二代测序技术对目标区域基因进行捕获及高通量测序,平均每个样本测序深度达 300×。具体步骤:提取 1~5 μg DNA,利用酶切的方法进行片段化,末端修复,3'末端加“A”,再加接头得到 350~400 bp 的片段,采用该公司自主研发的液相捕获试剂盒,按照标准流程进行杂交、洗脱、文库扩增。采用 illumina NextSeq 500 测序仪进行高通量测序。对测序数据进行分析滤过,筛选条件为:(1)错义、剪切、无义、同义、启动子以及通读突变;(2)1000 genome、dbSNP 和 HapMap 数据库中频率小于 0.01 的突变;(3)纯合子大于 10 及杂合子相加大于 10 的突变。采用 Sanger 测序检测其他家系成员是否携带筛选出的可疑致病基因及突变,以确定是否与疾病表型共分离。

**1.2.5 生物信息学分析及变异致病性分析** 通过 dbSNP 数据库检索变异位点在正常人群中的等位基因频率;采用蛋白功能预测软件 REVEL 对变异位点进行生物信息学分析,评估致病性。采用 InterPro (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/>)分析蛋白保守结构域。采用 ProtParam 工具 (<http://www.expasy.org/tools/protparam.html>)对突变蛋白质物理化学性质进行分析。通过 PolyPhen-2 在线软件 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>)预测变异对蛋白功能的影响。通过 NCBI 网站对变异位点进行同源性分析,比较其不同物种中的保守性。

**2 结果**

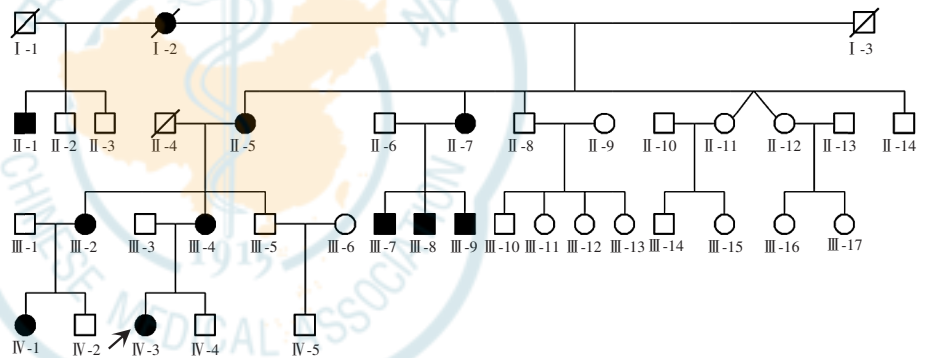
**2.1 临床表现分析**

该家系符合常染色体显性遗传(图 1)。先证者,女,16 岁,自幼视力差,曾于厦门大学附属厦门眼科中心诊断为双眼先天性白内障。于 2005 年先后行双眼白内障超声乳化摘出联合人工晶状体植入术;2017 年,因右眼孔源性视网膜脱离行右眼巩膜外加压术。双眼角膜直径 9 mm,眼轴长度右眼 22.22 mm,左眼

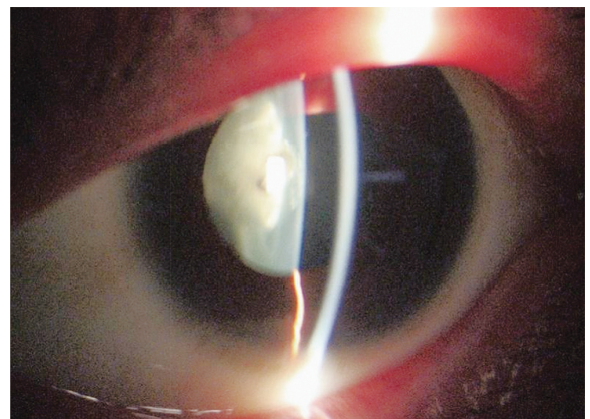
20.73 mm,诊断为 CCMC。该 CCMC 家系 39 名成员中有 11 例 CCMC 患者,均自幼视力差,有小角膜和晶状体混浊表型(图 2),角膜直径为 7~9 mm,其他眼部检查及全身系统性检查未见明显异常。该家系部分成员临床表型见表 1。

**2.2 分子遗传学分析**

通过靶向高通量测序发现先证者 *CRYAA* 基因杂合变异 c.61C>T,经 Sanger 测序验证,该位点在所有患者中均存在,而在正常表型家系成员中均未发现,符合基因变异与临床表型共分离(图 3)。dbSNP 数据库检索显示该变异位点在正常人群中的等位基因频率极低(A < 0.000 01),InterPro 分析发现该变异点位于 *CRYAA* 基因保守区,引起第 21 位氨基酸由精氨酸(Arg)变异为色氨酸(Trp)。ProtParam 分析显示变异蛋白产物阳离子基团(Arg+Lys)总数减少,且亲水性



**图 1 常染色体显性遗传 CCMC 家系图** 家系中 6 例患者(II-5、III-2、III-4、III-9、IV-1、IV-3)和 4 名表型正常成员(III-1、III-3、III-5、IV-2)纳入研究 □: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 CCMC family with autosomal dominant inheritance** Six patients (II-5, III-2, III-4, III-9, IV-1, IV-3) and four phenotypically normal members (III-1, III-3, III-5, IV-2) in the family were included □: normal male; ○: normal female; ■: male patient; ●: female patient; /: deceased; ↗: proband



**图 2 患者 III-9 眼前节照相** 可见晶状体全混浊  
**Figure 2 Anterior segment photo of patient III-9** Lens opacity was observed

(Grand average of hydropathicity: -0.469) 及稳定性下降 [The instability index (II): 51.54]。PolyPhen-2 在线软件预测 *CRYAA* 基因的 R21W 变异可能损害蛋白功能, 分值为 1.000。同源性分析结果显示, 该位点在猴、犬、牛、鼠等多个物种中均高度保守。

中患者均自幼视力差, 所有患者角膜直径均未超过 9 mm, 未手术者白内障为混合型; 未患病成员角膜直径正常。

目前已报道的与先天性白内障有关的基因中约 1/2 为晶状体蛋白基因, 1/4 属于膜蛋白基因<sup>[16-17]</sup>。晶状体蛋白是组成晶状体的主要蛋白质, 90% 为水溶性蛋白, 在维持晶状体透明性以及屈光方面发挥主要作用<sup>[18]</sup>。晶状体蛋白基因变异可能会影响蛋白质的稳定性、溶解性和寡聚特性, 干扰晶状体蛋白的有序排列, 使晶状体混浊<sup>[19]</sup>。根据溶解度差异, 水溶性晶状体蛋白可以分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 种亚类, 其中  $\alpha$  晶状体蛋白属于具有分子伴侣功能的小分子热休克蛋白家族, 通过模拟分子伴侣作用, 使变性的晶状体蛋白保持可溶性, 维持晶状体的透明性, 在防止细胞凋亡和保留细胞骨架完整性方面也具有重要作用<sup>[20]</sup>。

本研究证实该 CCMC 家系的发病原因为 *CRYAA* 基因杂合变异 c. 61C>T, 其表达产物  $\alpha$ A-晶状体蛋白 N 端区域的第 21 位氨基酸精氨酸(R)被色氨酸(W)取代。既往亦有研究报道该 *CRYAA* 变异与 CCMC 相关<sup>[4, 21-22]</sup>, 其中 Devi 等<sup>[22]</sup>发现, *CRYAA* 基因上的多个变异位点导致的先天性白内障均合并有小角膜表型, 这些变异主要位于 N 端及 ACD 区域的小热休克蛋白保守区。本研究中 *CRYAA* 基因变异位点主要位于 N 端及  $\alpha$  晶状体蛋白结构域区间, 推测可能与该区域序列保守性更强, 变异后对  $\alpha$  晶状体蛋白模拟伴侣作用影响更大有关<sup>[23]</sup>。同时不同点突变产物的生物信息学分析提示 N 端及 ACD 区域氨基酸改变导致蛋白产物阳离子基团总数减少, 且亲水性及稳定性下降, 从而导致白内障的发生。

*CRYAA* 基因除 p. R21W 变异可引起小角膜外, 另有 4 个位点变异导致 CCMC (表 2), 严重者合并有小眼球<sup>[24]</sup>。这些变异均与 CCMC 相关, 但引起白内障的表型并不完全相同。

表 1 该家系部分成员眼部临床表型  
Table 1 Clinical phenotypes in some family members

成员	年龄 (岁)	性别	UCVA (BCVA)		角膜直径 (mm)		是否患白内障
			右眼	左眼	右眼	左眼	
II-5	63	女	0.08	0.1	7.0	8.0	是
III-1	53	男	1.0	1.0	11.0	11.0	否
III-2	45	女	0.2 (0.4)	0.4 (0.6)	9.0	9.0	是
III-3	43	男	1.5	1.5	12.0	12.0	否
III-4	43	女	0.15 (0.4)	0.6 (0.5)	8.0	8.0	是
III-5	39	男	1.2	1.2	11.5	11.5	否
III-9	32	男	0.25	0.3	8.5	8.5	是
IV-1	24	女	0.4 (0.6)	0.04 (0.06)	8.5	8.5	是
IV-2	19	男	0.6	0.8	12.0	12.0	否
IV-3	16	女	0.15 (0.25)	0.2 (0.6)	9.0	9.0	是

注: UCVA: 裸眼视力; BCVA: 最佳矫正视力  
Note: UCVA: uncorrected visual acuity; BCVA: best corrected visual acuity

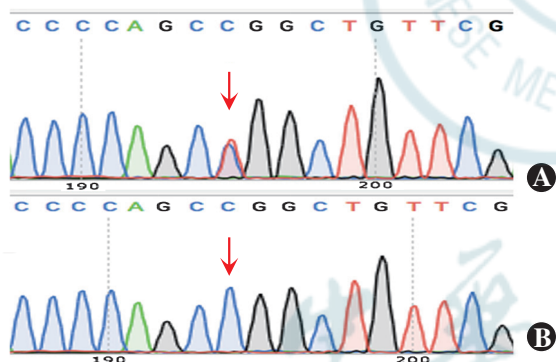


图 3 该 CCMC 家系 *CRYAA* 基因变异 Sanger 测序验证 CCMC 患者存在 *CRYAA* 基因杂合变异 c. 61C>T, 而在正常表型家系成员中均未检测到此变异, 箭头所示为变异位点 A: 突变型 B: 野生型

Figure 3 Verification of *CRYAA* gene variant in the CCMC family by Sanger sequencing A heterozygous variant c. 61C>T in *CRYAA* gene was found in the patients, which was not found in the phenotypically normal members. Arrows indicated the variant A: mutant type B: wild type

### 3 讨论

CCMC 临床表现为角膜直径小于 11 mm 及伴有遗传性白内障, 其他罕见眼部表现包括近视、虹膜缺损和 Peters 异常等<sup>[15-16]</sup>。按照晶状体混浊形态, CCMC 患者白内障可分为星型、皮质型、核型和混合型<sup>[4]</sup>。本研究在福建尤溪地区发现 1 个 CCMC 家系,

表 2 CCMC 家系致病基因及临床表型  
Table 2 Pathogenic genes and the clinical phenotypes of the CCMC family

序列改变	氨基酸改变	眼部表型
C413T	R116C	核性白内障, 小角膜 <sup>[6, 25-27]</sup>
G347A	R116H	星型白内障, 小角膜 <sup>[4, 6-7, 26-28]</sup>
C34T	R12C	核性白内障, 眼轴轴向伸长, 小角膜 <sup>[4, 22]</sup>
C160T	R54C	常染色体隐性遗传白内障, 小角膜 <sup>[29]</sup> 常染色体显性遗传白内障, 小角膜 <sup>[22]</sup>
C61T	R21W	白内障, 小角膜 <sup>[4, 21-22]</sup>

注: CCMC: 先天性白内障-小角膜综合征  
Note: CCMC: congenital cataract-microcornea syndrome

目前对于先天性白内障合并小角膜的机制尚不明确,相关假说根据其机制可分为 2 类:(1)转录因子或生长因子相关突变,这类突变累及的基因对维持和促进晶状体及眼前节结构发育具有重要作用,突变后的基因可表现为多效性<sup>[30]</sup>;(2)突变基因除了诱导调控胚胎时期晶状体,对其他眼前段组织的细胞分化也具有多级诱导作用。晶状体发育异常可间接导致包括小角膜在内的眼前段异常。对于部分基因突变存在小角膜及小眼球 2 种不同表型,推测两者可能属于同一范畴的临床表型,但是其严重程度存在区别,可能与晶状体异常导致的眼球发育诱导调控障碍有关;这也与本家系中同时存在小角膜及小眼球 2 种临床表型相符。亦有研究者推测可能是由于妊娠第 5 个月角膜发育停滞所引起,但目前 *CRYAA* 基因突变与眼前段发育异常的机制尚未见相关实验研究报道。因此,进一步研究这些表型、了解不同基因的功能,分析其在晶状体发育过程中的作用及其与眼前段结构的关系,有望阐明突变基因在 CCMC 发病机制中的作用。

本研究 CCMC 家系的致病变异位点为 *CRYAA* 基因杂合变异 c. 61C>T (p. R21W), 为国内首次报道。小角膜可能与晶状体发育异常引起的诱导调控障碍有关。本研究丰富了 *CRYAA* 基因在白内障以及眼球发育过程中作用的认识,进一步的动物实验有助于阐明其发病机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张达人、卢岚:参与选题、酝酿和设计试验、论文撰写及修改;曾杰:参与实施研究、采集数据;李丹丽、王云、王希振、樊宁:分析/解释数据、对文章知识性内容的审阅;黄璩:参与论文撰写及修改;刘旭阳:参与论文选题、酝酿和设计试验、论文定稿

## 参考文献

- [1] Wilson ME, Pandey SK, Thakur J. Paediatric cataract blindness in the developing world; surgical techniques and intraocular lenses in the new millennium [J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87 (1): 14-19. DOI: 10.1136/bjo.87.1.14.
- [2] He W, Li S. Congenital cataracts: gene mapping [J]. Hum Genet, 2000, 106 (1): 1-13. DOI: 10.1007/s004390051002.
- [3] Ionides A, Francis P, Berry V, et al. Clinical and genetic heterogeneity in autosomal dominant cataract [J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83 (7): 802-808. DOI: 10.1136/bjo.83.7.802.
- [4] Hansen L, Yao W, Eiberg H, et al. Genetic heterogeneity in microcornea-ataract: five novel mutations in *CRYAA*, *CRYGD*, and *GJA8* [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48 (9): 3937-3944. DOI: 10.1167/iovs.07-0013.
- [5] Hejtmančík JF. Congenital cataracts and their molecular genetics [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19 (2): 134-149. DOI: 10.1016/j.semdb.2007.10.003.
- [6] Litt M, Kramer P, LaMorticella DM, et al. Autosomal dominant congenital cataract associated with a missense mutation in the human alpha crystallin gene *CRYAA* [J]. Hum Mol Genet, 1998, 7 (3): 471-474. DOI: 10.1093/hmg/7.3.471.
- [7] Richter L, Flodman P, Barria von-Bischhoffshausen F, et al. Clinical variability of autosomal dominant cataract, microcornea and corneal opacity and novel mutation in the alpha A crystallin gene (*CRYAA*) [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A (7): 833-842. DOI: 10.1002/ajmg.a.32236.

- [8] Zhang LY, Yam GH, Tam PO, et al. An  $\alpha$ A-crystallin gene mutation, Arg12Cys, causing inherited cataract-microcornea exhibits an altered heat-shock response [J]. Mol Vis, 2009, 15: 1127-1138.
- [9] Zhou G, Zhou N, Hu S, et al. A missense mutation in *CRYBA4* associated with congenital cataract and microcornea [J]. Mol Vis, 2010, 16: 1019-1024.
- [10] Willoughby CE, Shafiq A, Ferrini W, et al. *CRYBB1* mutation associated with congenital cataract and microcornea [J]. Mol Vis, 2005, 11: 587-593.
- [11] Zhang L, Fu S, Ou Y, et al. A novel nonsense mutation in *CRYGC* is associated with autosomal dominant congenital nuclear cataracts and microcornea [J]. Mol Vis, 2009, 15: 276-282.
- [12] Wang KJ, Wang BB, Zhang F, et al. Novel beta-crystallin gene mutations in Chinese families with nuclear cataracts [J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129 (3): 337-343. DOI: 10.1001/archophthol.2011.11.
- [13] Devi RR, Vijayalakshmi P. Novel mutations in *GJA8* associated with autosomal dominant congenital cataract and microcornea [J]. Mol Vis, 2006, 12: 190-195.
- [14] Hansen L, Eiberg H, Rosenberg T. Novel MAF mutation in a family with congenital cataract - microcornea syndrome [J]. Mol Vis, 2007, 13: 2019-2022.
- [15] Green JS, Johnson GJ. Congenital cataract with microcornea and Peters' anomaly as expressions of one autosomal dominant gene [J]. Ophthalmic Paediatr Genet, 1986, 7 (3): 187-194. DOI: 10.3109/13816818609004137.
- [16] Seitz B, Naumann GO. Bilateral congenital dentiform cataract and extreme microcornea in eyes with uveal colobomas and persistent hyperplastic primary vitreous [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80 (4): 378-379. DOI: 10.1136/bjo.80.4.378-a.
- [17] Bari KJ, Sharma S, Chary K. Structure of G57W mutant of human  $\gamma$ S-crystallin and its involvement in cataract formation [J]. J Struct Biol, 2019, 205 (3): 72-78. DOI: 10.1016/j.jsb.2019.02.003.
- [18] Hejtmančík JF, Riazuddin SA, McGreal R, et al. Lens biology and biochemistry [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134: 169-201. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007.
- [19] Wistow G. The human crystallin gene families [J/OL]. Hum genomics, 2012, 6: 26 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199295/. DOI: 10.1186/1479-7364-6-26.
- [20] Tikhomirova TS, Selivanova OM, Galzitskaya OV.  $\alpha$ -Crystallins are small heat shock proteins; functional and structural properties [J]. Biochemistry (Mosc), 2017, 82 (2): 106-121. DOI: 10.1134/S0006297917020031.
- [21] Hansen L, Mikkelsen A, Nürnberg P, et al. Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (7): 3291-3303. DOI: 10.1167/iovs.08-3149.
- [22] Devi RR, Yao W, Vijayalakshmi P, et al. Crystallin gene mutations in Indian families with inherited pediatric cataract [J]. Mol Vis, 2008, 14: 1157-1170.
- [23] Phadtte AS, Santhoshkumar P, Sharma KK. Characterization of an N-terminal mutant of  $\alpha$ A-crystallin  $\alpha$ A-R21Q associated with congenital cataract [J]. Exp Eye Res, 2018, 174: 185-195. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.016.
- [24] Deng H, Yuan L. Molecular genetics of congenital nuclear cataract [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57 (2-3): 113-122. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.12.006.
- [25] Shafie SM, Barria von-Bischhoffshausen FR, Bateman JB. Autosomal dominant cataract: intrafamilial phenotypic variability, interocular asymmetry, and variable progression in four Chilean families [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141 (4): 750-752. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.050.
- [26] Vanita V, Singh JR, Hejtmančík JF, et al. A novel fan-shaped cataract-microcornea syndrome caused by a mutation of *CRYAA* in an Indian family [J]. Mol Vis, 2006, 12: 518-522.
- [27] Beby F, Commeaux C, Bozon M, et al. New phenotype associated with an Arg116Cys mutation in the *CRYAA* gene: nuclear cataract, iris coloboma, and microphthalmia [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125 (2): 213-216. DOI: 10.1001/archophth.125.2.213.
- [28] Gu F, Luo W, Li X, et al. A novel mutation in alphaA-crystallin (*CRYAA*) caused autosomal dominant congenital cataract in a large Chinese family [J/OL]. Hum Mutat, 2008, 29 (5): 769 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407550/. DOI: 10.1002/humu.20724.
- [29] Khan AO, Aldahmesh MA, Meyer B. Recessive congenital total cataract with microcornea and heterozygote carrier signs caused by a novel missense *CRYAA* mutation (R54C) [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144 (6): 949-952. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.08.005.
- [30] Beebe DC, Coats JM. The lens organizes the anterior segment: specification of neural crest cell differentiation in the avian eye [J]. Dev Biol, 2000, 220 (2): 424-431. DOI: 10.1006/dbio.2000.9638.

(收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-08-16)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)