

· 临床研究 ·

先天性虹膜缺损合并先天性白内障一家系的 PAX6 基因新突变

顾静¹ 易浩安² 查旭³ 孔艳波³ 江伟阳² 杨芳² 李凡⁴ 何永蜀²

¹云南省残疾人康复中心眼科,昆明 650032;²昆明医科大学细胞生物学与医学遗传学系,昆明 650500;³昆明医科大学第二附属医院眼科,昆明 650101;⁴昆明医科大学病理学与病理生理学系,昆明 650500

通信作者:何永蜀,Email:yongshuhe@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨先天性虹膜缺损合并先天性白内障一家系的致病基因及遗传方式。**方法** 采用家系调查研究方法,2020 年 2 月于云南省残疾人康复中心和昆明医科大学第二附属医院眼科收集云南汉族先天性虹膜缺损合并先天性白内障一家系,对先证者及其父母、子女和丈夫进行眼科临床检查及诊断。收集该家系成员全血,提取基因组 DNA。对先证者及其丈夫进行全外显子组测序,采用生物信息学分析方法定位可疑致病基因,采用 UGENE 进行氨基酸保守性分析;采用 MutationTaster 预测变异对蛋白翻译的影响;参照美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南对变异位点进行致病性评估。对所有收集样本进行 Sanger 测序验证,确定致病基因及变异位点。**结果** 先证者临床表现为双眼虹膜大部缺损,仅周边部见少量虹膜组织,晶状体皮质及后囊混浊,伴有眼球震颤,眼部检查无其他异常。先证者全外显子组测序结果显示,PAX6 基因第 8 外显子有 1 个新的杂合移码变异 PAX6:c. 415dupA (p. R139fs),发生移码突变的位点在各物种间保守。MutationTaster 预测结果显示,该变异位点位于 PAX6 蛋白高度保守区,变异使蛋白质丧失功能。ACMG 遗传变异分类标准与指南评分为 PVS1+PM2+PP1,为致病性变异。结合该家系疾病临床表现及 Sanger 测序分析,显示变异与疾病共分离,表明该变异致病。先证者及子女均患该病,先证者父母表型正常,该变异为新发变异,符合常染色体显性遗传。**结论** PAX6 基因杂合移码突变 c. 415dupA (p. R139fs)是导致该家系出现先天性虹膜缺损合并先天性白内障的原因,该变异位点为首次报道。

【关键词】 虹膜疾病; 眼组织缺损; 白内障; 家系; 基因检测; PAX6 基因; 移码突变; 新发突变

基金项目: 昆明医科大学第二附属医院内科研项目 (2020yk001)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201012-00686

A novel mutation in PAX6 gene causing congenital iris coloboma with congenital cataract in a pedigree

Gu Jing¹, Yi Haoan², Zha Xu³, Kong Yanbo, Jiang Weiyang¹, Yang Fang¹, Li Fan⁴, He Yongshu¹

¹Department of Ophthalmology, Yunnan Disabled Rehabilitation Center, Kunming 650032, China; ²Department of Cell Biology and Medical Genetics, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; ³Department of Ophthalmology, the 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; ⁴Department of Pathology and Pathophysiology, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Corresponding authors: He Yongshu, Email:yongshuhe@hotmail.com

[Abstract] Objective To identify the pathogenic gene and inheritance pattern in a pedigree of congenital iris coloboma with congenital cataract. **Methods** The method of pedigree investigation was adopted. A pedigree of congenital iris coloboma with congenital cataract was collected by Yunnan Disabled Rehabilitation Center and the 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University in February 2020. Ophthalmic examinations were carried out on the female proband, her parents, her children and her husband, and the clinical diagnosis was made. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples collected from the family members. The suspected pathogenic gene in the proband and her husband was screened by whole exome sequencing and was identified by bioinformatics analysis. The amino acid conservation was analyzed by UGENE software. The impact of the mutation on protein translation was predicted using MutationTaster software. The pathogenicity of the mutation was assessed according to the American

College of Medical Genetics (ACMG) Standards and Guidelines. Pathogenic gene and mutations were verified by Sanger sequencing. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University (No. PJ-2020-61). Written informed consent was obtained from each subject or custodian. **Results** The proband showed large iris defects in both eyes with only a small amount of observable iris tissue in the periphery, lens cortical opacity and posterior capsule opacification, accompanied by nystagmus. A novel heterozygous frameshift variation c.415dupA (p. R139fs) was located in exon 8 of *PAX6* gene, and the variation was conservative across multiple species. The variation was in the highly conserved region of *PAX6* gene and caused the dysfunction of *PAX6* protein. The variation was graded as PVS1+PM2+PP1, a pathogenic variation, based on ACMG guidelines. The pedigree was consistent with co-segregation, indicating that the novel variation was pathogenic. The proband and her children were diagnosed, but her parents were phenotypically normal, in accordance with autosomal dominant inheritance. **Conclusions** The novel frameshift variation c.415dupA (p. R139fs) on the exon 8 of *PAX6* gene is responsible for congenital iris coloboma with congenital cataract in the pedigree. This is the first report of this novel variation in *PAX6* gene.

[Key words] Iris diseases; Coloboma; Cataract; Pedigree; Genetic testing; *PAX6* gene; Frameshift mutation; De novo mutation

Fund program: The Science and Technology Program of the 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University (2020yk001)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201012-00686

先天性虹膜缺损或无虹膜是一种罕见的常染色体显性遗传性眼组织畸形,其在中国的发病率约为 1:100 000^[1],以部分或全部虹膜缺损为主要临床表现,同时可伴有其他眼部结构异常,包括角膜混浊、青光眼、白内障、晶状体异位、斜视和眼球震颤等^[2]。约 2/3 的虹膜缺损患者是由于家族遗传引起,剩余的散发病例由新发生的基因突变引起^[3]。先天性虹膜缺损发病无明显的种族区别。人配对盒基因 6 (paired box gene, *PAX6*) 是脊椎动物 *PAX* 基因家族成员之一,在神经组织,尤其在眼的发育中起着重要作用^[4],至今人类基因组突变数据库已收集 592 种 *PAX6* 基因突变 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PAX6>),其中 92% 的突变与虹膜缺损或无虹膜有关。*PAX6* 蛋白是一个高度保守的转录调节蛋白,该蛋白通过与其配对的 DNA 结合域识别靶基因,从而调控下游靶基因的转录^[5]。*PAX6* 基因突变占先天性虹膜缺损病因的 90% 以上,其变异方式多样,有基因缺失、无义突变、移码突变、剪切位点突变和错义突变等^[6]。除 *PAX6* 基因以外,其他与先天性虹膜缺损伴眼部疾病有关的基因包括 *ITPR1*、*ELP4*、*TRIM44*、*FOXE3*、*FOXC1* 和 *PITX2* 等^[6-8]。本研究采用全外显子测序和生物信息学分析方法对云南省先天性虹膜缺损合并先天性白内障一家系进行致病基因分析,探讨该家系发病的遗传学基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,2020 年 2 月于云南省残疾人康复中心和昆明医科大学第二附属医院眼科收集云南汉族先天性虹膜缺损合并先天性白内障一家系。该家系 3 代共 8 名成员,包括 3 例患者和 5 名表型正常者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准(批文号:审-PJ-2020-61),所有参与研究的患者及家属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 一般检查 对先证者及其父母、子女和丈夫进行视力、验光、角膜曲率检查(ARK-1 自动电脑验光/角膜曲率仪,日本 NIDEK 公司);采用裂隙灯显微镜(YZ5E,苏州六六视觉科技有限公司)进行眼前节检查;采用眼科 A/B 型超声诊断仪(ODM_2100S,天津迈达医学科技股份有限公司)测量眼轴长度,并观察玻璃体腔情况;采用眼科超声生物显微镜(MD-300L,天津迈达医学科技股份有限公司)进行房角检查及晶状体厚度测量;采用非接触式眼压计(NT-2000,日本 NIDEK 公司)测量眼压;采用光相干断层扫描仪(Cirrus HD-OCT MODEL 500,德国 Carl Zeiss 公司)行视网膜层间结构检查;采用眼底照相机(TRC-NW7SF,日本 Topcon 公司)观察视网膜情况。对该家系成员进行全身检查,以排查是否伴有其他系统异常。

1.2.2 基因检测及数据分析 基因检测和生物信息学分析由昆明医科大学细胞生物学与医学遗传学系完成。采用高通量测序技术对先证者及其丈夫进行全外显子组测序,外显子区域使用 Agilent SureSelect

Human All Exon V6 kit (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) 进行捕获。DNA 文库采用 NovaSeq6000 高通量测序系统 (Illumina, San Diego, CA, USA) 进行双端 150 bp 测序。原始测序数据使用 FASTQC (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>) 进行质量控制。利用 BWA (Burrows-Wheeler Aligner)^[9] 将 reads 比对到 hg19 人类基因组 (UCSC human genome hg19 build)。单核苷酸变异和插入/缺失变异由 SAMTOOLS^[10] 识别, 并通过 ANNOVAR^[11] 注释, 获得变异位点的位置、变异类型、保守性、危害性等信息。并将变异位点比对到 dbSNP 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)、千人基因组计划数据库 (<http://www.1000genomes.org>) 进行筛选。采用 homozygositymapper^[12] 定位常染色体隐性遗传可疑基因座。采用 UGENE 进行氨基酸保守性分析。采用 Mutation Taster^[13] 预测变异对蛋白翻译的影响。参照美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南对变异位点进行致病性评估。针对筛选出的变异位点经 Sanger 测序验证, 同时在家系成员中验证共分离现象并确定变异位点。

2 结果

2.1 家系患者临床表型

该家系中第 2 代和第 3 代连续出现 3 例患者, 其中男 1 例, 女 2 例 (图 1)。先证者 II-2, 女, 29 岁, 双眼虹膜大部分缺损, 仅周边部见少量虹膜组织, 晶状体皮质及后囊混浊, 伴眼球震颤, 眼部检查无其他畸形, 角膜透明, 眼压正常。先证者子女 (III-1、III-2) 均表现为先天性虹膜缺损合并先天性白内障症状。先证者之子 III-1 双眼虹膜大部分缺损, 仅可见周边部分 0.2~1.0 mm 虹膜, 双眼晶状体皮质混浊累及后极部, 并伴眼球震颤, 角膜光滑透明, 眼部检查无其他畸形, 眼压正常。先证者之女 III-2 双眼虹膜大部缺损, 仅可见周边部分 0.2~1.0 mm 虹膜, 双眼晶状体后囊轻度混浊, 伴眼球震颤, 角膜光滑透明, 眼压正常。该家系 3 例患者白内障症状随年龄增长进行性加重, 未合并其他并发症, 患者临床表现均支持先天性虹膜缺损合并先天性白内障的诊断。先证者丈夫 II-1 双眼眼位正, 无眼球震颤。双眼角膜、结膜正常, 前房中深, 巩膜纹理清晰, 瞳孔直径 2.5 mm, 对光反射灵敏, 晶状体透明, 眼底正常 (图 2)。该家系遗传方式符合常染色体显性遗传, 为先证者新发变异并遗传给下一代。

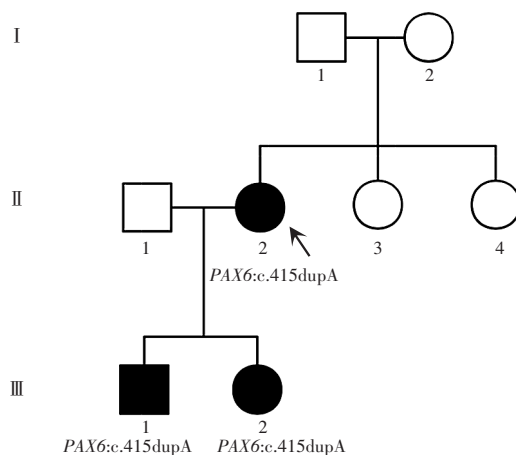


图 1 先天性虹膜缺损合并先天性白内障患者家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; ↗: 先证者

Figure 1 Pedigree of the family with congenital iris coloboma and congenital cataract □: normal male; ○: normal female; ■: male patient; ●: female patient; ↗: proband

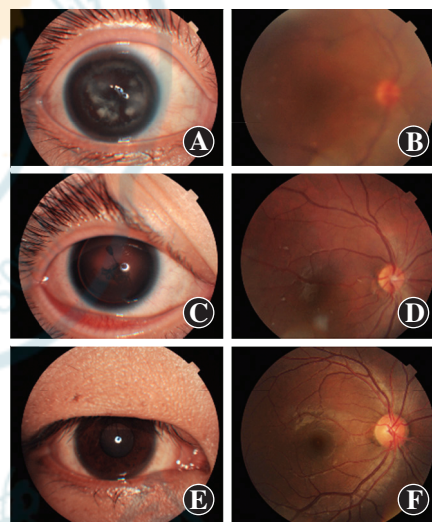


图 2 先证者 II-2 及其儿子 III-1、丈夫 II-1 右眼眼部检查照片 A、C、E: II-2、III-1、II-1 眼前节图像 B、D、F: II-2、III-1、II-1 眼底图像
Figure 2 Right eye images of proband II-2, her son III-1, and her husband II-1 A, C, E: Anterior segment images of II-2, III-1 and II-1 B, D, F: Fundus images of II-2, III-1 and II-1

2.2 家系突变基因检测分析

先证者及其丈夫的外显子区域平均测序深度分别为 145.56X 和 138.28X, 平均测序深度 >20X 的百分比分别为 99.0% 和 98.6%。按常染色体隐性遗传方式分析, 根据先证者及其丈夫的变异位点进行 homozygositymapper 定位分析, 一共有 32 个常染色体隐性遗传可疑基因座被鉴定, 将其与先证者的基因组变异信息比较, 一共筛选出 7 个可疑基因, 分别为 ZNF852、MICA、SLC37A4、VPS11、PTGES3、C14orf180 和 SPPL2B, 但未发现这些基因与眼发育相关的证据

和资料,不能支持该病的常染色体隐性遗传方式。按常染色体显性遗传方式进行分析,在先证者 *PAX6* 基因第 8 外显子上发现了 1 个杂合单碱基插入导致的移码突变 c. 415dupA (p. R139fs), OMIM 数据库、HGMD 数据库和 ClinVar 数据库均未报道该变异。先证者丈夫不存在该变异。MutationTaster 预测结果显示,该变异位点位于 *PAX6* 蛋白高度保守区,属于移码突变,影响了后续蛋白质的正常翻译。结合本家系特征,认为该家系符合常染色体显性遗传。Sanger 测序结果显示,家系中 3 例患者(先证者及其子女)均携带此移码突变,均为杂合变异,先证者父母及其丈夫不携带此变异,符合家系共分离(图 3)。*PAX6* 同源蛋白序列比对结果显示,发生移码突变的位点在各物种间保守(图 4)。进一步分析其改变后对氨基酸序列的影响,发现移码突变后仅翻译 7 个氨基酸就出现了终止密码,此变异对 *PAX6* 蛋白一级结构改变巨大(图 5)。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南,移码突变评为 PVS1,数据库正常人群对照中未发现该变异评为 PM2,符合家系共分离评为 PP1,该变异总致病性评分为 PVS1+PM2+PP1,为致病性变异。

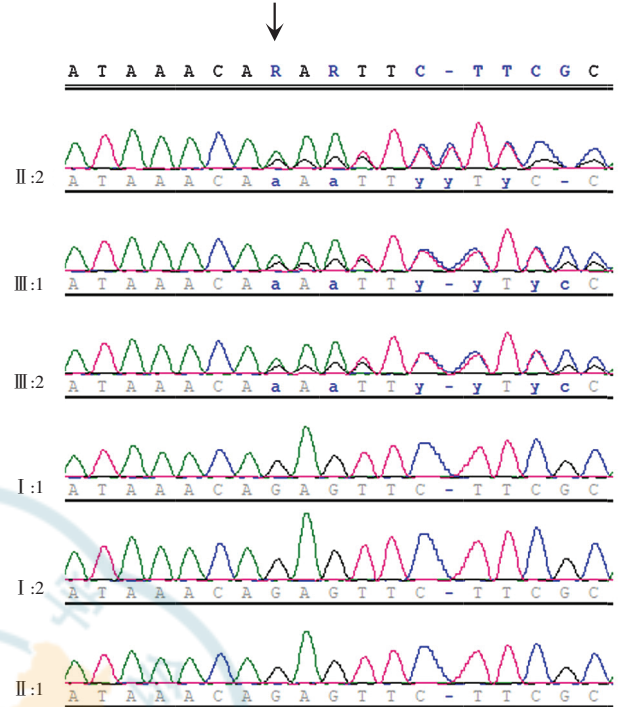


图 3 *PAX6* 基因 c.415dupA 变异 Sanger 测序图 箭头所示为插入位点
Figure 3 Sanger sequencing map of *PAX6* c.415dupA variant
Arrow showed the insertion site

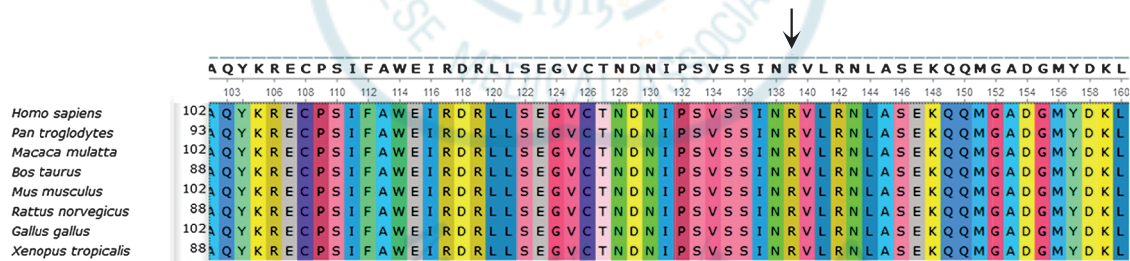


图 4 *PAX6* 同源蛋白序列比对图 *PAX6* 蛋白第 139 位精氨酸在物种间高度保守
Figure 4 Sequence alignment of *PAX6* homologous proteins The arginine at position 139 of *PAX6* protein was highly conserved among multiple species

wildtype AA sequence	MQNSHSGVNQ LGGVFVNGRP LPDSTRQKIV ELAHSGARPC DISRILQTHA DAKVQVLDNQ NVSNGCVSKI LGRYYETGSI RPRAIGGSKP RVATPEVVSK IAQYKRECPS IFAWEIRDRL LSEGVCTNDN IPSVSSINRV LRNLASEKQQ MGADGMYDKL RMLNGQTGSW GTRPGWYPGT SVPGQPTQDG CQQQEGGGEN TNSISSNGED SDEAQMLQL KRKLQRNRTS FTQEIEALE KEFERTHYPD VFARERLAAK IDLPEARIVQ WFSNRRAKWR REEKLNRQR QASNTPSHIP ISSSFSTSVY QPIPQPTTPV SSFTSGSMLG RTDTALTNTY SALPPMPSFT MANNLPMQPP VPSQTSSYSC MLPTSPSVNG RSYDTYTPPH MQTHMNSQPM GTSGTTSTGL ISPGVSPVQ VPGSEPDMSQ YWPRLQ*
mutated AA sequence	MQNSHSGVNQ LGGVFVNGRP LPDSTRQKIV ELAHSGARPC DISRILQTHA DAKVQVLDNQ NVSNGCVSKI LGRYYETGSI RPRAIGGSKP RVATPEVVSK IAQYKRECPS IFAWEIRDRL LSEGVCTNDN IPSVSSINKS SSQPG*

图 5 c.415dupA (p. R139fs) 对 *PAX6* 翻译的影响 野生型翻译出完整的 *PAX6* 序列, c.415dupA (p. R139fs) 在插入位点后翻译 7 个氨基酸停止翻译
Figure 5 Effect of c.415dupA (p. R139fs) on *PAX6* translation The wild type normally translated the complete sequence of *PAX6*, but translation stopped with 7 amino acids translated after the insertion of c.415dupA (p. R139fs)

3 讨论

先天性虹膜缺损是在胚胎发育过程中神经外胚层和中胚层发育障碍导致的眼部结构发育异常^[2]。*PAX6* 基因在眼的正常发育中起着极其重要的作用,其位于 11 号染色体短臂 1 区 3 带(11p13),全长 22 kb,含 14 个外显子,第 1~3 外显子属于非编码区,第 4~14 外显子编码含 436 个氨基酸的高度保守的转录因子,通过识别特定的碱基序列与之结合调控下游基因的转录^[14-15]。*PAX6* 基因是同源异形基因,其功能特点与基因剂量有关,同源染色体上 *PAX6* 等位基因的转录和翻译是眼正常发育的关键;如果其中 1 个 *PAX6* 等位基因由于染色体重排发生缺失或基因突变不能行使其功能,将导致 *PAX6* 基因单倍体剂量不足,80%~90% 的虹膜缺损或无虹膜与 *PAX6* 基因单倍体剂量不足有关^[16]。由于 *PAX6* 基因的剂量敏感性,单倍体剂量不足将影响人正常视杯视柄的发育,改变虹膜和睫状体组织的生长和分化,出现无虹膜或虹膜缺损症状^[17]。

本家系中先证者父母未患病,因此我们首先判断家系遗传方式为常染色体隐性遗传,但进行生物信息学分析后不支持该家系为常染色体隐性遗传。随后,我们发现先证者 *PAX6* 基因第 8 外显子上存在 1 个对蛋白结构和功能可能有显著影响的移码突变 c. 415dupA (p. R139fs),该变异位点尚未见报道。*PAX6* 基因是先天性虹膜缺损的致病基因,多为常染色体显性遗传,该家系符合家系共分离,杂合子患病和系谱连续传递方式证实此病的常染色体显性遗传方式。此外,先证者父母未携带该变异,也无任何先天性虹膜缺损合并先天性白内障的临床表型,提示这一变异是由于先证者父母在减数分裂中发生错误等原因导致该病的发生,为新发变异,详细机制有待进一步研究。我们通过外显子测序同样检测了与先天性无虹膜有关的 *ITPR1*、*ELP4*、*TRIM44*、*FOXE3*、*FOXC1* 和 *PITX2* 基因外显子部分的变异,但未发现可能影响蛋白功能的变异,排除了已报道该病的其他致病基因可能。因此,可以认定该变异位点是导致该家系虹膜缺损合并先天性白内障的原因。此外,本研究中使用基于序列建模的网站 swiss-model 以及 phyre2 进行了蛋白质三维结构构建,但因 *PAX6* 蛋白仅有 36% 的同源序列,且均位于 N 端,后面的序列无法基于同源建模预测。基于目前的模型结果,无法预测该变异影响的蛋白质结构。其他 *PAX6* 基因变异导致的先天性虹膜缺损合并先天性白内障家系多表现为完全无虹膜合并白内障^[18-21],而该家系患者均存在部分虹膜并伴有眼球震颤。既往

PAX6 基因移码突变家系多报道为完全无虹膜^[22],本研究发现的 c. 415dupA 移码突变还可见周边部分 0.2~1.0 mm 虹膜。该病患者由于发病年龄小,治疗难度大,生活质量受到较大影响。高通量测序技术在检测罕见遗传病方面发挥着越来越重要的作用,通过高通量测序技术鉴定这些家系中的致病基因及位点能够尽早发现病因,提高优生质量。

本研究发现 *PAX6* 基因第 8 外显子 1 个新发杂合移码突变 c. 415dupA (p. R139fs) 导致先天性虹膜缺损合并先天性白内障,生物信息学软件预测显示该变异位点位于蛋白质高度保守区,导致 mRNA 编码错位,使蛋白后续翻译错误,产生异常蛋白而丧失功能。该变异的发现为 *PAX6* 基因在虹膜发育中起着不可或缺的作用提供了更多的证据,同时丰富了人类 *PAX6* 基因变异谱,为产前诊断和优生优育提供了重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 顾静、孔艳波:实施研究、收集与分析临床资料、文章撰写;易浩安、江伟阳、杨芳:实施研究、文章撰写;查旭:实施研究、收集与分析临床资料;李凡、何永蜀:参与选题和设计试验、修改文章及定稿

参考文献

- [1] Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China[J]. J Med Genet, 1987, 24(10): 584-588. DOI: 10.1136/jmg.24.10.584.
- [2] Chrystal PW, Walter MA. Aniridia and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical presentations, molecular genetics and current/emerging therapies[J/OL]. Exp Eye Res, 2019, 189: 107815 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560925/. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107815.
- [3] Tibrewal S, Ratna R, Gour A, et al. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia-a review of current concepts [J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(7): 2280-2292. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2255_21.
- [4] Kikkawa T, Casingal CR, Chun SH, et al. The role of Pax6 in brain development and its impact on pathogenesis of autism spectrum disorder [J]. Brain Res, 2019, 1705: 95-103. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.041.
- [5] Ravi V, Bhatia S, Shingate P, et al. Lampreys, the jawless vertebrates, contain three Pax6 genes with distinct expression in eye, brain and pancreas [J/OL]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19559 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863055/. DOI: 10.1038/s41598-019-56085-8.
- [6] Lim HT, Kim DH, Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2017, 28(5): 436-447. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000405.
- [7] Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome [J]. Hum Genet, 2019, 138(8-9): 881-898. DOI: 10.1007/s00439-018-1934-8.
- [8] Kasmann-Kellner B, Moslemani K, Seitz B. Clinical and genetic characteristics of ocular developmental disorders: MAC-spectrum, anterior segment dysgenesis [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2019, 236(3): 269-285. DOI: 10.1055/a-0809-5523.
- [9] Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform [J]. Bioinformatics, 2010, 26(5): 589-595. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
- [10] Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The sequence alignment/map format and SAMtools [J]. Bioinformatics, 2009, 25(16): 2078-2079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
- [11] Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data [J/OL]. Nucleic

- Acids Res, 2010, 38 (16) : e164 [2022-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601685/>. DOI: 10. 1093/nar/gkq603.
- [12] Seelow D, Schuelke M, Hildebrandt F, et al. HomozygosityMapper—an interactive approach to homozygosity mapping [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37 (Web Server issue) : W593–W599. DOI: 10. 1093/nar/gkp369.
- [13] Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, et al. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations [J]. Nat Methods, 2010, 7 (8) : 575–576. DOI: 10. 1038/nmeth0810-575.
- [14] Zhu J, Palliyil S, Ran C, et al. Drosophila Pax6 promotes development of the entire eye-antennal disc, thereby ensuring proper adult head formation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (23) : 5846–5853. DOI: 10. 1073/pnas. 1610614114.
- [15] Coutinho P, Pavlou S, Bhatia S, et al. Discovery and assessment of conserved Pax6 target genes and enhancers [J]. Genome Res, 2011, 21 (8) : 1349–1359. DOI: 10. 1101/gr. 124115. 111.
- [16] Baulmann DC, Ohlmann A, Flügel-Koch C, et al. Pax6 heterozygous eyes show defects in chamber angle differentiation that are associated with a wide spectrum of other anterior eye segment abnormalities [J]. Mech Dev, 2002, 118 (1–2) : 3–17. DOI: 10. 1016/s0925-4773 (02) 00260-5.
- [17] Landsend ES, Utheim ØA, Pedersen HR, et al. The genetics of congenital aniridia—a guide for the ophthalmologist [J]. Surv Ophthalmol, 2018, 63 (1) : 105–113. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2017. 09. 004.
- [18] 陈靖, 朱思泉. 先天性无虹膜合并先天性白内障家系致病基因突变分析 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (8) : 1396–1399. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 8. 31.
- Chen J, Zhu SQ. Mutation analysis of a family affected with congenital aniridia and congenital cataract [J]. Int Eye Sci, 2019, 19 (8) : 1396–1399. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 8. 31.
- [19] 张陆希, 杨鸽, 贾竞, 等. 中国一先天性无虹膜家系的遗传分析及 PAX6 基因突变位点的检测 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35 (8) : 721–725. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 08. 01.
- Zhang LX, Yang G, Jia J, et al. Genetic analysis of a Chinese family with congenital aniridia and detection of PAX6 mutation locus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35 (8) : 721–725. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 08. 011.
- [20] 林玉华, 代海燕, 邱璐璐, 等. 中国一先天性无虹膜家系在 PAX6 基因的突变位点 [J]. 国际眼科杂志, 2013, 13 (3) : 639–640. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2013. 03. 73.
- [21] Deml B, Reis LM, Lemyre E, et al. Novel mutations in PAX6, OTX2 and NDP in anophthalmia, microphthalmia and coloboma [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24 (4) : 535–541. DOI: 10. 1038/ejhg. 2015. 155.
- [22] 刘宇莹, 刘琼, 万文萃, 等. 中国一先天性无虹膜家系 PAX6 基因新致病突变位点的筛查及验证 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34 (7) : 602–606. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 07. 006.
- Liu YY, Liu Q, Wan WC, et al. A novel PAX6 mutation in a Chinese family with congenital aniridia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34 (7) : 602–606. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 07. 006.

(收稿日期:2022-04-25 修回日期:2022-08-15)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD:年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA:方差分析 (analysis of variance)
- BUT:泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR:糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF:表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA:酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG:视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA:荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography)
- FGF:成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP:绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL:白细胞介素 (interleukin)
- IOL:人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA:吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs:晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA:微小 RNA (microRNA)
- MMP:基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT:四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF:核转录因子 (nuclear factor)
- OCT:光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR:优势比 (odds ratio)
- PACG:原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR:聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs:视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG:原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB:视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE:视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV:视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP:视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t:基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA:短发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA:小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO:甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF:转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF:肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM:超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF:血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP:视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)

