

- [48] Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjögren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 3950-3957. DOI: 10. 4049/jimmunol. 176. 7. 3950.
- [49] Ratay ML, Glowacki AJ, Balmert SC, et al. Treg-recruiting microspheres prevent inflammation in a murine model of dry eye disease [J]. *J Control Release*, 2017, 258: 208-217. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2017. 05. 007.
- [50] 刘祖国, 刘靖, 杨文照. 加强干眼抗炎治疗的临床研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn.

2095-0160. 2013. 05. 001.

Liu ZG, Liu J, Yang WZ. Emphasizing clinical investigation on anti-inflammatory therapy of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 001.

(收稿日期: 2022-01-30 修回日期: 2022-11-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

NYX 基因新致病突变引起 X 连锁隐性遗传先天性静止性夜盲 1 例

徐敏 杜伟

扬州大学附属苏北人民医院眼科, 扬州 225001

杜伟现在中山大学附属第八医院(深圳福田), 深圳 518000

通信作者: 杜伟, Email: foxfeinia@163.com

A novel NYX mutation causes X-linked recessive congenital stationary night blindness: a case report

Xu Min, Du Wei

Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001

Du Wei is now working in The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University (Futian, Shenzhen), Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Du Wei, Email: foxfeinia@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190907-00387

先证者 II-14, 男, 53 岁, 2017 年 8 月 1 日因双眼夜盲于扬州大学附属苏北人民医院就诊。患儿 3 岁时发现双眼夜盲, 有类似家族病史。眼科检查: 右眼裸眼视力 0.08, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) -14.00 DS/-2.50 DC×90=0.1; 左眼裸眼视力 0.15, BCVA-15.00 DS/-1.50 DC×75=0.2。双眼眼球轻微震颤, 结膜无充血, 角膜透明, 中央及周边前房深, KP(-), 房水闪辉(-), 双眼瞳孔等大、等圆, 直径 3 mm, 对光反射灵敏, 晶状体轻度混浊, 玻璃体未见混浊; 扩瞳眼底检查可见双眼视盘边界清, 色红, 视盘颞侧可见脉络膜萎缩弧, 动静脉走行及比例正常, 黄斑中心凹光反射减弱, 无明显色素沉着(图 1A, B)。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查示: 双眼黄斑区周边部视网膜厚度变薄, 中心凹陷存在, 中心凹下椭圆体带及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层完整(图 1C, D)。视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查示: 双眼暗视白光刺激下, 视杆细胞反应 b 波消失, 暗视混合反应 a 波中度下降, b 波和振荡电位(oscillatory potentials, OPs)消失; 双眼明视白光刺激下, 视锥细胞反应和 30 Hz 闪烁光视锥细胞反应振幅均轻度降低(图 2)。患者 II-2 BCVA 为右眼 0.08, 左眼 0.1; II-12 BCVA 为右眼 0.3, 左眼 0.4; III-19 BCVA 为右眼 0.2, 左眼 0.2。家系中患者临床表现均符合完全型先天性静止性夜盲(complete congenital stationary nightblindness, cCSNB)诊断, 该家系呈典型 X 连锁隐性遗传(图 3)。选取 II-12 和 II-14、III-25 及 II-4 进行全外显子测序, 经过严格的数据控制及比对后, 得到单核苷酸变异及插入和缺失变异。检测出的所有变异在 dbSNP14、HapMap project、1000 Genome Project、YH database、Exon Variant Server 及 ExAC 单核苷酸多态性数据库中进行比对^[1], 结果显示患者 II-12 和 II-14

NYX 基因 c. 887-888delGC p. G296Gfs * 196 杂合变异, III-25 为携带者, II-4 未携带该变异。在家系内其他成员中进行了基因型与表型的共分离验证, 在另外 2 例患者 II-2 和 III-19 中亦发现此突变, 女性携带者均为杂合子, 而正常男性均未携带此突变。证实 NYX c. 887-888delGC p. G296Gfs * 196 为该家系的致病变异(图 4)。

讨论: CSNB 是一类主要损坏视网膜视杆系统的遗传性视网膜疾病^[2]。主要临床特点为先天性非进行性夜盲, 通常伴有不同程度的屈光不正和视力下降, 有时还可伴有其他眼部症状, 如眼球震颤、斜视等。根据 ERG 表现可分为 cCSNB 和不完全型 CSNB。CSNB 具有显著的遗传异质性, 其遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传^[3]。目前, 已有 15 个基因被证实与 CSNB 有关, 分别是常染色体显性遗传 *GNAT1* (MIM 139330)、*PDE6B* (MIM 180072)、*RHO* (MIM 180380)、常染色体隐性遗传 *CABP4* (MIM 608965)、*GNAT1* (MIM 139330)、*GNB3* (MIM 139130)、*GPR179* (MIM 614515)、*GRK1* (MIM 180381)、*GRM6* (MIM 604096)、*LRIT3* (MIM 615004)、*RDH5* (MIM 601617)、*SAG* (MIM 181031)、*SLC24A1* (MIM 603617)、*TRPM1* (MIM 603576), X 连锁隐性遗传 *CACNA1F* (MIM 300110) 和 *NYX* (MIM 300278)^[4]。其中, *TRPM1*、*GRM6*、*NYX* 和 *CACNA1F* 是在双极细胞中表达和定位的基因, 参与了从感光细胞到邻近双极细胞的信号级联反应, 被证实与 cCSNB 有关。

本研究在中国 1 个 4 代 X 连锁隐性遗传的 cCSNB 家系中发现了 NYX 基因新的致病变异 c. 887-888delGC。NYX 基因位于人类染色体 Xp11.4, 基因全长 2 713 bp, 有 3 个外显子, 其编码的蛋白有 481 个氨基酸, 被称为夜盲蛋白, 该蛋白属于富含

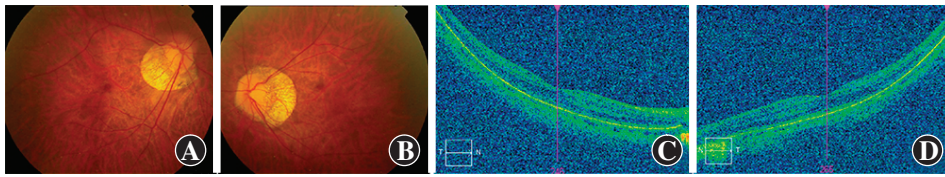


图 1 先证者 II-14 眼底照相和 OCT 图像 眼底照相示双眼视盘颞侧可见脉络膜萎缩弧, 黄斑中心凹光反射减弱。OCT 示双眼黄斑区周边部视网膜厚度变薄, 中心凹陷存在, 中心凹下椭圆体带及 RPE 层完整 A、C: 右眼 B、D: 左眼

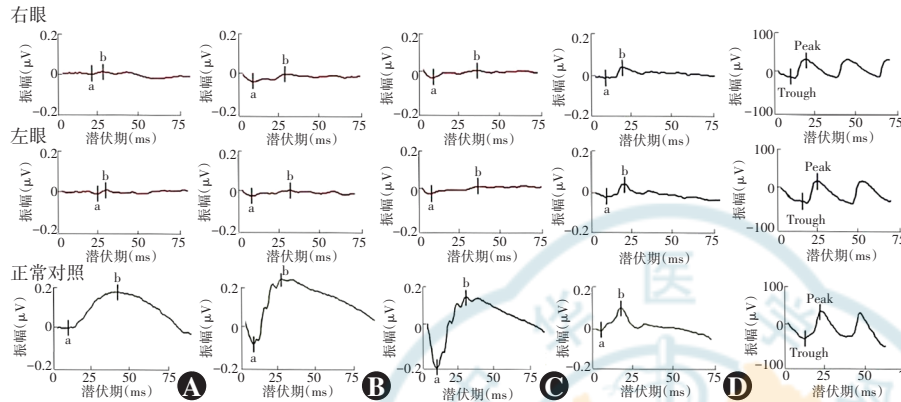


图 2 先证者 II-14 ERG 表现 A: 双眼暗视白光刺激下, 视杆细胞反应 b 波消失 B: 暗视混合反应 a 波中度下降、b 波消失 C: 暗视 OPs 消失 D: 双眼明视白光刺激下, 视锥细胞反应轻度降低 E: 30 Hz 闪烁光视锥细胞反应振幅轻度降低

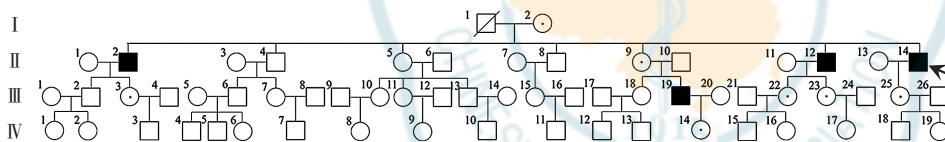


图 3 该 CSNB 家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ○: 女性携带者; ↗: 先证者

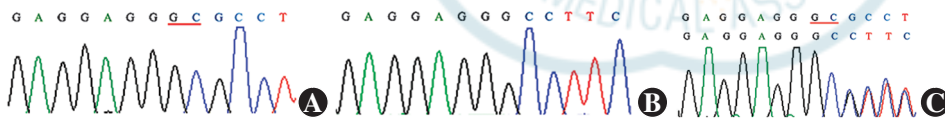


图 4 正常者、男性患者及女性携带者 NYX 基因测序图谱 红色横线示变异位点 (c. 887-888delGC) A: 正常者 B: 男性患者 C: 女性携带者

亮氨酸重复片段蛋白多糖的蛋白超家族成员, 在内质网合成后被分泌到细胞表面^[5]。NYX 在光感受器细胞、双极细胞、无长突细胞和神经节细胞中均有表达, 其突变破坏了视网膜细胞间的连接, 导致视杆、视锥细胞与 ON-双极细胞间的信号传递发生异常。而视锥细胞中 OFF-双极细胞通路无明显异常, 因而 cCSNB 患者暗视 ERG 的 b 波严重下降或消失, 而明视 ERG 的 b 波正常或轻度下降^[6]。此外有研究表明, NYX 突变能导致单纯的高度近视而无 CSNB 表现^[7], 这意味着 NYX 突变对近视和夜盲症可能发挥着不同作用。NYX 基因 c. 887-888delGC p. G296Gfs * 196 变异可引起氨基酸发生移码突变, 提前产生终止密码子, 最终通过无义介导的 mRNA 降解来致病。

cCSNB 患者具有显著的临床异质性。先证者 II-14 和患者 II-12 的主要临床表现为夜盲、高度近视和知觉性眼球震颤。cCSNB 患者的视力可显著下降, 但少数患者的视力可能优于 0.8^[8]。ERG 波形与典型的 X 连锁遗传 cCSNB 表现一致^[9]: 反应视杆细胞功能的暗视 b 波振幅显著降低至消失, 暗视混合反应的 b 波和 OPs 振幅均重度降低, 甚至消失; 而反应视锥细胞

功能的明视 b 波及 30 Hz 闪烁光反应的振幅均轻度降低, 这可能与高度近视有关^[10]。

对于有明确夜盲家族史的家系, 基因筛查能进一步辅助临床诊断。通过基因筛查, 有助于帮助患者更加明确地了解致病原因, 为产前诊断或试管婴儿胚胎移植前基因诊断提供重要依据。本研究进一步扩大了 NYX 基因突变的遗传谱。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国眼遗传病诊疗小组, 中国眼科遗传联盟. 眼遗传病基因诊断方法专家共识 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36 (7) : 481 - 488. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 07. 001.

[2] Dan H, Song X, Li J, et al. Mutation screening of the *LRIT3*, *CABP4*, and *GPR179* genes in Chinese patients with Schubert-Bornschein congenital stationary night blindness [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(3) : 206-210. DOI: 10. 1080/13816810. 2016. 1193876.

[3] Zhou L, Li T, Song X, et al. *NYX* mutations in four families with high myopia with or without CSNB1 [J]. *Mol Vis*, 2015, 21 : 213-223.

[4] Wang Q, Gao Y, Li S, et al. Mutation screening of *TRPM1*, *GRM6*, *NYX* and *CACNA1F* genes in patients with congenital stationary night blindness [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30 (3) : 521 - 526. DOI: 10. 3892/ijmm. 2012. 1039.

[5] Dai S, Ying M, Wang K, et al. Two novel *NYX* gene mutations in the Chinese families with X-linked congenital stationary night blindness [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 12679 [2022-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234941/>. DOI: 10. 1038/srep12679.

[6] 但汉东, 宋秀胜, 李家璋, 等. Schubert-Bornschein 型先天性静止性夜盲致病的分子机制 [J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34 (5) : 407-410. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2016. 05. 002.

[7] Zhou L, Li T, Xing YQ, et al. Novel *TRPM1* mutations in two Chinese families with early-onset high myopia, with or without complete congenital stationary night blindness [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9 (10) : 1396-1402. DOI: 10. 18240/ijo. 2016. 10. 05.

[8] Bijveld MM, Florijn RJ, Bergen AA, et al. Genotype and phenotype of 101 dutch patients with congenital stationary night blindness [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (10) : 2072-2081. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 03. 002.

[9] Macdonald IM, Hoang S, Tuupainen S. X-linked congenital stationary night blindness [J/OL]. 1993 [2022-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301423/>.

[10] Westall CA, Dhaliwal HS, Panton CM, et al. Values of electroretinogram responses according to axial length [J]. *Doc Ophthalmol*, 2001, 102 (2) : 115-130. DOI: 10. 1023/a: 1017535207481.

(收稿日期: 2022-01-10 修回日期: 2022-11-19)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)