

· 临床研究 ·

# 中国北方一常染色体显性遗传先天性核性白内障家系 *CRYGD* 基因突变的鉴定

张晓慧 刘卫华 董冰 陈洁琼 李杨

**【摘要】** **背景** 先天性白内障是儿童致盲的主要原因之一,约 1/3 的先天性白内障由遗传因素引起,多为常染色体显性遗传,目前确定至少 26 个基因为常染色体显性遗传先天性白内障 (ADCC) 的致病基因,发现的致病基因突变已超过 100 种。 **目的** 明确一 ADCC 家系的致病基因突变。 **方法** 对 2011 年 1 月在北京同仁医院就诊的一来自河北的汉族 ADCC 家系进行分析,在获得受检者知情同意后,对所有家系成员进行详细的眼科检查并采集外周静脉血各 5 ml,提取全基因组 DNA。在已知的 17 个 ADCC 致病基因周围选取 21 个荧光标记的微卫星,经多重 PCR 扩增后进行连锁分析,两点法计算 LOD 值。对候选基因进行 DNA 直接测序分析,用 ProtScale 软件对基因突变前后蛋白局部的疏水性进行分析。用限制性片段长度多态性 (RFLP) 方法对所有家系成员及 100 个正常对照者进行基因突变共分离分析。 **结果** 该家系共 4 代 20 名成员,其中患者 9 例,连续 4 代均有患者发病,符合常染色体显性遗传特征。临床检查证实 9 例患者均为双眼晶状体核性混浊。连锁分析发现微卫星 D2S325 和 D2S2358 与该家系中所有患者均连锁,重组分数 ( $\theta$ ) 为 0 时 D2S325 获得最大 LOD 值,为 4.68。对位于 D2S325 附近的 *CRYGC* 和 *CRYGD* 基因进行 DNA 直接测序,发现 *CRYGD* 基因 cDNA 第 127 位一已知错义突变 (c. T127C),导致编码蛋白第 43 位色氨酸变为精氨酸 (p. W43R)。ProtScale 软件预测突变后的 *CRYGD* 蛋白第 43 位及其周围氨基酸疏水性明显增加。该突变与家系内所有患者表型共分离,家系中表型正常的成员及 100 名正常对照者均未发现此突变。 **结论** *CRYGD* 基因 c. T127C 突变是该 ADCC 家系的致病基因突变,蛋白局部疏水性增加造成的空间结构异常可能是引起该 ADCC 家系发病的主要原因。

**【关键词】** 先天性白内障; 白内障/遗传学; DNA 突变分析; 晶状体核/病理; 家系谱;  $\gamma$ -晶状体蛋白/遗传; 基因突变; 中国人

**A recurrent mutation of *CRYGD* gene in a northern Chinese family with autosomal dominant congenital nuclear cataract** Zhang Xiaohui, Liu Weihua, Dong Bing, Chen Jieqiong, Li Yang. *Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Laboratory, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China*

Corresponding author: Li Yang, Email: yanglibio@aliyun.com

**[Abstract]** **Background** Congenital cataract is a major cause for blindness of childhood. Genetic gene mutation accounts for almost 1/3 of congenital cataract patients. The most common inheritance type is autosomal dominant congenital cataract (ADCC). Over 100 mutations in 26 genes have been found to be associated with ADCC.

**Objective** This study was to identify the disease-causing gene mutation in a family with ADCC. **Methods** This study was approved by Ethic Committee of Beijing Tongren Hospital and followed Declaration of Helsinki. A northern Chinese family with autosomal dominant congenital nuclear cataract was enrolled in Beijing Tongren Hospital in January 2011. Ocular examinations were performed and periphery blood specimens were collected from each family member under the informed consent. Genomic DNA was extracted. Twenty-one microsatellite markers around 17 ADCC genes were selected for linkage analysis, and two-point LOD score was calculated. *CRYGC* gene and *CRYGD* gene were amplified and screened for mutations using direct sequencing. ProtScale software was used to analyze the changes

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.012

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人培养计划项目(2013-2-021)

作者单位:100005 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室(张晓慧、董冰、陈洁琼、李杨);100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室(刘卫华)

通信作者:李杨,Email: yanglibio@aliyun.com

of hydrophobicity of the mutated protein. Co-segregation of the observed change with the disease phenotype was further detected by restriction fragment length polymorphism (RFLP). **Results** This family included 20 members of 4 generations, and 9 patients were examined in serial 4 passages, which conformed to autosomal dominant inheritance pattern. Clinical examination revealed binocular congenital nuclear cataract in the 9 patients. Maximum two-point LOD score was 4.68 at marker D2S325 ( $\theta=0$ ). A known T→C change at position 127 of cDNA sequence was found by mutations screening of *CRYGD* gene. ProtScale programs showed an obvious increase of the local hydrophobicity in the mutant protein. RFLP results indicated that this missense mutation co-segregated with affected members of the family, but was absent in unaffected members and 100 unrelated controls. **Conclusions** c. T127C mutation of *CRYGD* gene appears to be the molecular pathogenesis of this ADCC family. Aberrant structure of mutant *CRYGD* protein caused by hydrophobicity change may lead to opacification of lens.

[Key words] Cataract/congenital; Cataract/genetics; DNA mutational analysis; Lens nucleus, crystalline/pathology; Pedigree; gamma-Crystallin/genetics; Mutations; Chinese

新生儿先天性白内障的发病率为 4/1 000,严重影响儿童视力发育。先天性白内障可以单独发生,也可伴随其他先天性眼部疾病或作为全身综合征的一个表现,如先天性小眼球、先天性无虹膜、视网膜色素变性和 Lowe 综合征<sup>[1]</sup>。约 1/3 的非综合征先天性白内障与遗传因素有关<sup>[2]</sup>,以常染色体显性遗传方式多见,也可见常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传。先天性白内障具有高度临床和遗传异质性,目前已发现至少 26 个常染色体显性遗传先天性白内障 (autosomal dominant congenital cataract, ADCC) 致病基因,按照其编码蛋白的功能可分为晶状体蛋白基因、膜转运蛋白基因、细胞骨架蛋白基因和转录调节因子基因<sup>[3]</sup>,其中晶状体蛋白基因突变约占所有 ADCC 致病基因突变的 50%。为了进一步研究 ADCC 致病基因突变谱,本研究中对就诊于北京同仁医院的一先天性白内障家系进行了基因突变分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审核批准,研究过程遵循赫尔辛基宣言,患者及家属均签署知情同意书。对 2011 年 1 月在北京同仁医院就诊的一来自河北的汉族先天性白内障家系进行详细的病史采集,对家系成员进行眼科检查和全身体检,眼科检查包括最佳矫正视力、裂隙灯显微镜和彩色眼底照相检查。用 EDTA 抗凝真空采血管(美国 BD 公司)抽取家系成员肘静脉血各 5 ml。

### 1.2 方法

**1.2.1 提取全基因组 DNA** 用全血基因组 DNA 提取试剂盒(北京威格拉斯生物技术有限公司)从静脉血中提取全基因组 DNA。

### 1.2.2 连锁分析

**1.2.2.1 选取微卫星标记** 在距离 17 个已知 ADCC 致病基因 5 Mb 范围内选取 21 个多态性微卫星遗传标记,基因与微卫星标记所在染色体位置见表 1。

表 1 17 个 ADCC 致病基因及微卫星标记所在的染色体位置

基因	基因所在染色体位置(Mb)	微卫星标记	微卫星标记所在染色体位置(Mb)
<i>GJA8</i>	chr1:147,374,936-147,381,393	D1S498	chr1:149,568,120-149,568,480
<i>CRYGC</i>	chr2:208,992,863-208,994,554	D2S2358	chr2:207,139,473-207,339,846
<i>CRYGD</i>	chr2:208,986,332-208,989,313	D2S325	chr2:207,978,881-207,979,229
<i>CRYGS</i>	chr3:186,256,233-186,264,491	D3S1262	chr3:187,706,173-187,706,421
		D3S1580	chr3:190,025,487-190,025,830
<i>BFSP2</i>	chr3:133,118,790-133,194,056	D3S1292	chr3:133,112,999-133,113,315
<i>PITX3</i>	chr10:103,989,946-104,001,231	D10S192	chr10:102,426,190-102,426,520
<i>CRYAB</i>	chr11:111,779,350-111,782,473	D11S908	chr11:114,792,511-114,792,716
<i>PAX6</i>	chr11:31,806,341-31,839,509	D11S935	chr11:35,979,740-35,980,058
<i>MIP</i>	chr12:56,843,885-56,848,429	D12S83	chr12:59,175,650-59,175,955
		D12S368	chr12:50,917,731-50,917,990
<i>GJA3</i>	chr13:20,712,395-20,735,183	D13S175	chr13:19,746,380-19,746,734
<i>HSF4</i>	chr16:67,198,344-67,203,848	D16S503	chr16:62,156,289-62,156,636
<i>MAF</i>	chr16:79,627,746-79,634,622	D16S3091	chr16:81,537,951-81,538,275
		D16S516	chr16:77,681,517-77,681,818
<i>CRYBA1</i>	chr17:24,598,001-24,605,628	D17S798	chr17:28,313,925-28,314,303
		D17S1873	chr17:24,381,471-24,581,825
<i>FTL</i>	chr19:49,468,566-49,470,135	D19S902	chr19:53,023,840-53,024,091
		D19S571	chr19:57,988,749-57,989,141
<i>CRYAA</i>	chr21:44,589,141-44,592,913	D21S266	chr21:41,606,427-41,606,641
<i>CRYBB1</i>	chr22:26,995,362-27,013,991	D22S315	chr22:24,345,840-24,346,079
<i>CRYBB2</i>	chr22:25,615,612-25,627,836		

注:ADCC:常染色体显性遗传先天性白内障

**1.2.2.2 扩增微卫星标记** 反应体系:基因组 DNA 100 ng、10 μmol/L 上下游引物各 1.0 μl、10 倍 GeneAmp PCR 缓冲液 2.5 μl、10 mmol/L dNTP 0.5 μl、25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 2.5 μl、Gold™ DNA 聚合酶(美国 ABI 公司)1 U (商品单位),加去离子水至 25.0 μl。多重 PCR 反应条件采用降落 PCR 程序,共两相循环:95 °C 预变性 5 min;第 1 相循环 94 °C 30 s,起始退火温度 63 °C 45 s,以后每个循环下降 0.8 °C,72 °C 45 s,共 10

个循环;第 2 相循环 94 °C 30 s,55 °C 45 s;72 °C 45 s, 共 25 个循环;72 °C 再延伸 10 min,4 °C 保存。

**1.2.2.3 微卫星基因型分析** 扩增后的 PCR 产物加入 HD-LIZ500 混合变性后上样,经 ABI3130 遗传分析仪进行毛细管电泳,通过 Data Collection 软件进行数据收集。采用 Gene Mapper 3.7 软件进行产物片段大小分析。

**1.2.2.4 计算两点 LOD 值和构建单体图** 利用 Linkage package 5.2 软件中 Mlink 程序计算在不同重组分数(θ)下两点 LOD 值,假定致病基因频率为 0.000 1,外显率为 100%。若 LOD 值>2 为支持连锁,LOD 值<-3 为否定连锁。家系图绘制及单体图构建由 Cyrillic 2.1 软件完成。

**1.2.3 候选基因突变分析** 用 PCR 扩增连锁区域内的已知 ADCC 致病基因 *CRYGC* 和 *CRYGD* 的外显子、外显子与内含子交界区及 5' 和 3' 非翻译区(untranslated region,UTR),引物序列用 Primer 3 软件自行设计(表 2),由北京诺赛基因生物有限公司合成。PCR 反应体系:基因组 DNA 100 ng、10 倍 PCR buffer 2.0 μl、dNTP 0.5 μl、10 μmol/L 上下游引物各 0.5 μl、Taq DNA 聚合酶 1 U,加去离子水至 20.0 μl。PCR 反应条件:95 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 32 个循环;72 °C 再延伸 7 min,4 °C 保存。PCR 扩增产物在质量分数 1% 琼脂糖凝胶上 120 V 恒压电泳 20 min 后于凝胶成像仪下显像。PCR 原液经 QIAquick PCR 纯化试剂盒(德国 QIAGEN 公司)纯化后用 ABI Prisms 3730 Genetic Analyzer 进行测序,测序结果同 NCBI 中 *CRYGD* 基因 cDNA 序列(GenBank NM\_006891)进行比对,用 Polyphen 程序(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)预测基因突变对蛋白质结构和功能的影响,用 ProtScale 程序(<http://web.expasy.org/protscale/>)分析基因突变前后蛋白的疏水性改变。

表 2 PCR 扩增 *CRYGC* 和 *CRYGD* 基因外显子所用引物

基因	外显子	引物序列	退火温度(°C)	片段大小(bp)
<i>CRYGC</i>	1&2	F:TGCATAAAATCCCCTTACCG R:CCTCCCTGTAACCCACATTG	58	556
	3	F:TGGTTGACAAAATTCTGGAAG R:CCACCCCACTTCACTTCTTA	58	491
<i>CRYGD</i>	1&2	F:CAGCAGCCCTCCTGCTAT R:GGTCCTGACTTGAGGATGT	58	484
	3	F:GCTTTTCTTCTCTTTTATTTCGG R:AAGAAAGACACAAGCAAATCACT	60	395

**1.2.4 PCR-限制性片段长度多态性** PCR 扩增所有家系成员及 100 名正常对照 *CRYGD* 基因第 1 和第 2 外显子,将 1 U 的限制性内切酶 MspI 加入 15 μl PCR 产物中,37 °C 水浴过夜。次日将所有酶切产物加入 2% 琼脂糖凝胶中,120 V 恒压电泳 40 min,凝胶成像仪下观察和分析 PCR-限制性片段长度多态性(PCR-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)。

2 结果

2.1 家系临床资料和遗传学特征

该家系 4 代共 20 名成员,其中患者 9 例,连续 4 代均有患者发病,男女比例为 1:2,符合常染色体显性遗传特征(图 1)。所有患者均自幼视力差,以右眼为著,伴不同程度眼球震颤。先证者(Ⅲ6)为 48 岁女性,3 年前右眼行白内障摘出术,未植入人工晶状体。本次检查右眼最佳矫正视力为 0.3,左眼外用硫酸阿托品眼膏数年,扩瞳状态下视力为 0.3。裂隙灯显微镜检查发现其左眼晶状体核中央呈类圆形、致密、灰白色混浊,晶状体皮质透明,右眼晶状体阙如(图 2A,B)。双眼彩色眼底照相检查未见明显异常(图 2C,D)。未见全身系统病变。

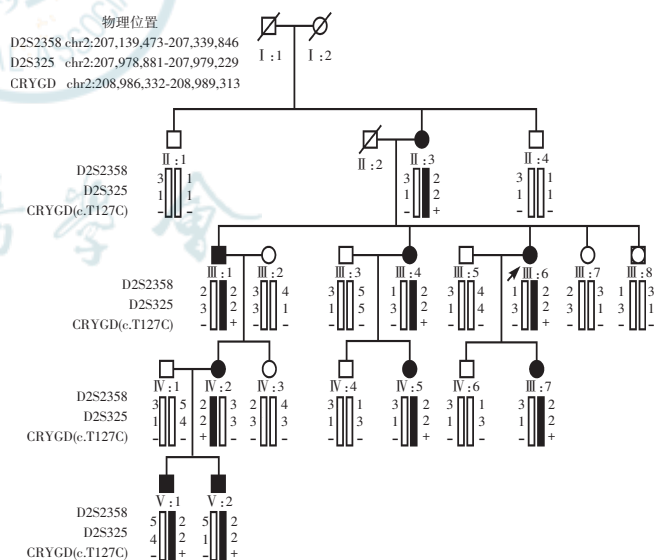


图 1 常染色体显性遗传先天性白内障家系图及单体图 微卫星 D2S325 和 D2S2358 及 *CRYGD* 基因 c. T127C 突变与家系中所有患者表型共分离 □:正常男性 ○:正常女性 ■:患病男性 ●:患病女性 ↗:先证者 /:已去世 +:致病基因突变 -:野生型

2.2 基因连锁分析

对 20 个微卫星标记等位基因片段长度进行分析,位于 2 号染色体的 D2S325 和 D2S2358 基因型与家系所有患者表型共分离。用 Linkage package 5.2 软件



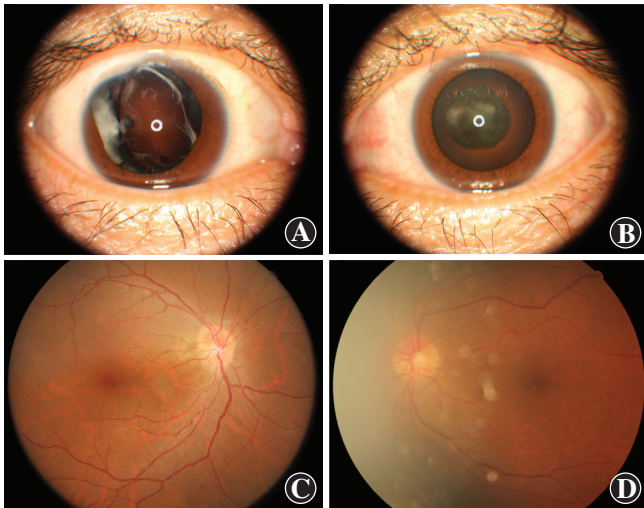


图 2 先证者双眼裂隙灯显微镜照片和彩色眼底照片 A:右眼裂隙灯显微镜下可见晶状体混浊 B:左眼裂隙灯显微镜下可见晶状体核中央呈类圆形致密灰白色混浊 C:右眼眼底未见异常 D:左眼眼底未见明显异常

Mlink 程序计算两点 LOD 值,在 $\theta=0$ 时,D2S325 取得最大 LOD 值 4.68。通过单体型分析将该家系致病基因定位于 2 号染色体的 *CRYGC* 或 *CRYGD* 基因。

### 2.3 候选基因突变分析及 PCR-RFLP 分析

直接 DNA 测序显示,*CRYGC* 基因所有外显子、外显子与内含子交界区、5' UTR 和 3' UTR 未发现序列改变;在 *CRYGD* 基因第 1 外显子中发现一已知错义突变,即 cDNA 第 127 位由胸腺嘧啶(T)变为胞嘧啶(C),导致编码氨基酸的第 43 位色氨酸变为精氨酸(p. W43R)(图 3A),片段大小为 484 bp 的 PCR 产物经 *MspI* 过夜消化后,家系中正常后代和 100 个正常对照样本在凝胶中产生 101、124 和 251 bp 3 个片段,而家系中所有患者除了以上 3 个片段外,还可在凝胶中见到一 152 bp 片段(图 3B)。Polyphen 程序计算 *CRYGD* 基因 p. W43R 突变所得分数为 0.969,预测该错义突变极有可能致病。通过 ProtScale 程序分析,发现突变后 *CRYGD* 蛋白第 43 位及其附近氨基酸的疏水性明显增加(图 4)。

### 3 讨论

本研究对一常染色体显性遗传的先天性核性白内障家系进行致病基因突变分析,通过连锁分析和 DNA 测序,发现 *CRYGD* 基因一已知错义突变 c. T127C (p. W43R),该突变与家系所有患者表型共分离,在家系正常成员和 100 个正常对照中未被发现,说明该突变是这个 ADCC 家系的致病基因突变。

*CRYGD* 基因属于  $\gamma$ -晶状体蛋白基因家族,定位于人染色体 2q33-q36,编码由 173 个氨基酸组成的蛋白,

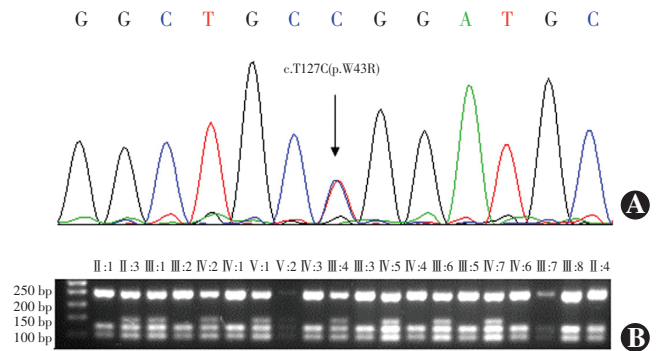


图 3 先证者 *CRYGD* 基因第 1 及第 2 外显子 DNA 测序峰图及 2% 琼脂糖凝胶电泳结果 A:测序峰图表明 cDNA 序列第 127 位碱基胸腺嘧啶(T)被胞嘧啶(C)取代,导致编码的蛋白产物第 43 位色氨酸被精氨酸取代(箭头) B:酶切结果显示家系中正常成员产生 101、124 和 251 bp 3 个片段,而家系中所有患者产生 101、124、251 和 152 bp 4 个片段。左列为 100 bp DNA Ladder

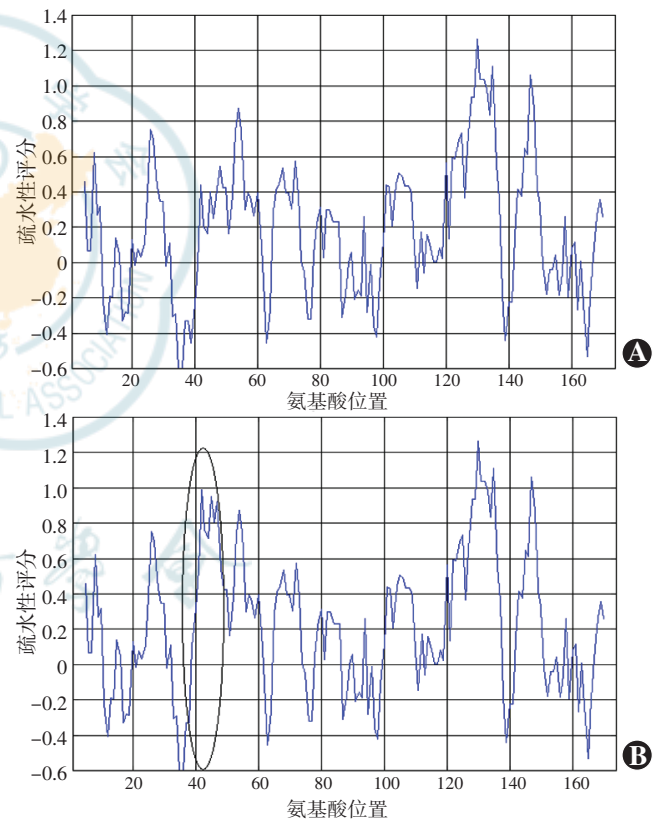


图 4 *CRYGD* 基因突变前后蛋白的疏水性分析 p. W43R 突变的 *CRYGD* 蛋白第 43 位氨基酸附近疏水性明显增加(黑色圆圈) A:野生型 B:p. W43R 突变

主要在人晶状体核中表达。在成熟的人晶状体中, *CRYGD* 蛋白以单体形式存在,该单体包括 2 个结构域,每个结构域由 2 个对称的 Greek key  $\beta$ -片层组成,内含高度折叠的疏水核心结构,2 个结构域通过 6 个氨基酸组成的短肽序列相连接,结构域之间通过疏水氨基酸侧链相互作用。由此可见,众多疏水性氨基酸在维持 *CRYGD* 蛋白的正常结构中起到重要作用,疏



水性的微小改变将对蛋白空间结构和正确折叠造成严重影响。本研究中发现的 *CRYGD* 基因错义突变造成编码蛋白的第 43 位色氨酸变为精氨酸,第 43 位色氨酸在人、小鼠、大鼠和牛等种属中高度保守,位于 *CRYGD* 蛋白氨基末端的疏水核心区域<sup>[4]</sup>,是形成 *CRYGD* 蛋白 Greek key  $\beta$ -片层结构的 6 个关键氨基酸之一<sup>[5]</sup>。Graw 等<sup>[6]</sup>对导致小鼠先天性白内障的几种 *CRYGD* 基因突变进行了研究,发现 *CRYGD* 基因 c. 127T>C 突变导致编码蛋白第 43 位氨基酸的疏水性发生改变,整个蛋白的等电点由 7.5 变成 8.5,在蛋白的第 43~51 位之间产生了一新的酪氨酸激酶磷酸化位点。Wang 等<sup>[7]</sup>于 2010 年首次在一中国 ADCC 家系中发现 *CRYGD* 基因 p. W43R 突变,经生物物理学分析发现基因突变后蛋白的三级结构发生明显异常,在受热和紫外线照射后更容易出现蛋白凝集。本研究通过 ProtScale 软件分析,发现突变后蛋白第 43 位及其周围氨基酸的疏水性增加近 1 倍,由此推测疏水性改变引起蛋白空间结构异常,造成蛋白稳定性下降,在环境因素作用下容易聚集于晶状体核内形成混浊。

目前,中国关于 *CRYGD* 基因突变导致核性 ADCC 的报道共有 2 篇<sup>[7-8]</sup>,本研究中发现的 *CRYGD* 基因 c. 127T>C 突变及患者的部分眼部体征(眼球震颤和晶状体混浊形态)与 Wang 等<sup>[7]</sup>的报道一致,但由于本研究中患者未进行眼部 B 型超声检查,不能确定是否合并 Wang 等<sup>[7]</sup>报道的后巩膜葡萄肿。另一报道中的核性 ADCC 家系眼部体征与本研究相同,都是晶状体胚胎核和胎儿核的完全混浊,但是该家系表型却是由 *CRYGD* 基因 p. R36P 突变所引起<sup>[8]</sup>,与本研究不同。第 43 位色氨酸和第 36 位精氨酸均位于 *CRYGD* 蛋白氨基末端晶状体蛋白结构域的疏水核心内,突变后的 *CRYGD* 蛋白将不能形成正确的高级对称结构,在外界因素作用下容易发生理化性质的改变。此外,*MIP*、*GJA8*、*CRYAA*、*CRYAB*、*CRYBB1*、*CRYBB2* 基因的错义突变也可以导致中国人核性 ADCC<sup>[9-13]</sup>,但均未能明确基因型和表型间的关联,说明先天性核性白内障具有很强的临床和遗传异质性,需要对更多核性 ADCC 家

系进行基因突变分析。

综上所述,本研究利用连锁分析和 DNA 测序在中国北方一核性 ADCC 家系中再次鉴定 *CRYGD* 基因错义突变 c. 127T>C,通过 ProtScale 软件分析发现编码蛋白第 43 位及其周围氨基酸疏水性增加近 1 倍,推测疏水性改变造成的蛋白结构异常是该 ADCC 家系的发病机制。

## 参考文献

- [1] Hejtmancik JF. Congenital cataracts and their molecular genetics [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 134-149. doi:10.1016/j.semcdb.2007.10.003.
- [2] Fransis PJ, Moore AT. Genetics of childhood cataract [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2004, 15(1): 10-15.
- [3] Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract [J]. Arq Bras Oftalmol, 2011, 74(2): 136-142.
- [4] Basak A, Bateman O, Slingsby C, et al. High-resolution X-ray crystal structures of human gammaD crystallin (1.25 Å) and the R58H mutant (1.15 Å) associated with aculeiform cataract [J]. J Mol Biol, 2003, 328(5): 1137-1147. doi:10.1016/S0022-2836(03)00375-9.
- [5] Flaugh SL, Kosinski-Collins MS, King J. Contributions of hydrophobic domain interface interactions to the folding and stability of human gammaD-crystallin [J]. Protein Sci, 2005, 14(3): 569-581. doi:10.1110/ps.041111405.
- [6] Graw J, Neuhäuser-Klaus A, Klopp N, et al. Genetic and allelic heterogeneity of Cryg mutations in eight distinct forms of dominant cataract in the mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(4): 1202-1213. doi:10.1167/iops.03-0811.
- [7] Wang B, Yu C, Xi YB, et al. A novel *CRYGD* mutation (p. Trp43Arg) causing autosomal dominant congenital cataract in a Chinese family [J/OL]. Hum Mutat, 2010, 32(1): E1939-1947 [2014-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035819>. doi:10.1002/humu.21386.
- [8] Wang L, Chen X, Lu Y, et al. A novel mutation in  $\gamma$ D-crystallin associated with autosomal dominant congenital cataract in a Chinese family [J]. Mol Vis, 2011, 17: 804-809.
- [9] Wang KJ, Li SS, Yun B, et al. A novel mutation in MIP associated with congenital nuclear cataract in a Chinese family [J]. Mol Vis, 2011, 1770-1777.
- [10] 马子程,李乾,郭媛媛,等.中国南方先天性白内障一家系 *GJA8* 基因 C>G 新突变 [J]. 眼科, 2013, 22(2): 86-89.
- [11] 梁小芳,肖伟,石磊,等.常染色体显性遗传核性白内障合并小角膜的 *CRYAA* 基因突变研究 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(4): 310-313. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.04.006.
- [12] 郑玲,金怡轩,谷静芝.遗传性先天性核性白内障家系 *CRYAB* 错义突变 [J]. 眼科新进展, 2012, 32(8): 712-715.
- [13] 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/archophthalmol.2011.11.

(收稿日期:2015-02-22)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者·作者·编者

## 本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)