

# 伴有早发性高度近视的遗传性眼病基因型与表型研究

芮雪<sup>1</sup> 任英华<sup>2</sup> 杨尚英<sup>2</sup> 程婉玉<sup>2</sup> 容维宁<sup>2</sup> 盛迅伦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>甘肃爱尔眼视光医院,兰州 730050; <sup>2</sup>宁夏回族自治区人民医院眼科 宁夏眼科医院 宁夏致盲性眼病临床医学研究中心,银川 750002

通信作者:盛迅伦,Email:shengxunlun@163.com

**【摘要】** 目的 分析伴有早发性高度近视(eoHM)的遗传性眼病基因型及其与表型的关系。方法 收集 2019 年 1 月至 2020 年 6 月于宁夏眼科医院就诊的伴有 eoHM 家系,详细询问并记录先证者及其家庭成员的病例资料,完善相关眼科检查。抽取患者及家属外周静脉血,提取全基因组 DNA,应用目标序列捕获测序技术对先证者进行致病基因突变筛查,对检测到的可疑致病位点进行 Sanger 验证及家系共分离分析。根据 ACMG 指南对新发现基因变异进行致病性评估。检索既往已报道的伴有 eoHM 的遗传性眼病原始文献。分析突变基因及临床表型的关系。结果 共收集到伴有 eoHM 家系 20 个,其中 8 个家系检测到与遗传性眼病相关的致病性基因变异,8 个先证者中诊断为家族性渗出性玻璃体视网膜病变 2 个,X-连锁隐性遗传视网膜色素变性、先天性静止性夜盲、Stickler 综合征、全色盲、Leber 先天性黑矇和回旋状脉络膜视网膜萎缩(GA)各 1 个。8 个家系的先证者首诊年龄 4~7 岁,均诊断为高度近视,屈光度均 $\leq -6.00$  DS。基因检测 8 个家系的先证者分别携带 *FZD4* 基因杂合性变异 c.313A>G (p. Met105Val)、*TSPAN12* 基因变异 c.14\_15insAAGA (p. Asp5fs\*)、*RPGR* 基因杂合性移码变异 c.2234\_2237del (p. Arg745fs\*)、*GPR179* 基因复合杂合性变异 c.481C>T (p. Gln161Ter\*) 和 c.355>T (p. Arg119Cys\*)、*COL2A1* 基因移码变异 c.1659\_1660insACGGTGACC CTGGCCGTCCTGG (p. Pro554fs\*)、*PDE6B* 复合杂合性变异 c.1811C>T (p. Thr604Ile\*) 和 c.967G>A (p. Gly323Ser)、*GUCY2D* 基因复合杂合性变异 c.604\_619delTCCACGGCACTCAGGG (p. Ser202fs\*) 和 c.995G>C (p. Arg332P)、*OAT* 基因纯合性变异 c.772C>T (p. Pro241Leu),其中 7 个为新发现的突变位点。与既往文献相比,本研究详细分析了 8 个家系的临床及基因表型,为伴有 eoHM 的遗传性眼病的诊断提供依据。结论 eoHM 与一些遗传性眼病密切相关,可能是儿童最早就诊的原因,也是临床医生发现潜在的遗传性眼部疾病的重要线索。建议对 eoHM 患儿进一步行眼科结构和功能的临床评估及遗传筛查。

**【关键词】** 遗传性眼病; 基因突变; 早发性高度近视; RetNet

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81760180); 宁夏回族自治区东西科技合作项目(2017BY086); 宁夏回族自治区重点研发项目(2020BEG03047)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211216-00695

## Genotypes and phenotypes of hereditary eye diseases associated with early-onset high myopia

Rui Xue<sup>1</sup>, Ren Yinghua<sup>2</sup>, Yang Shangying<sup>2</sup>, Cheng Wanyu<sup>2</sup>, Rong Weining<sup>2</sup>, Sheng Xunlun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gansu Aier Ophthalmology and Optometry Hospital, Lanzhou 730050, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Eye Hospital, Ningxia Blindness Eye Disease Clinical Medical Research Center, Yinchuan 750002, China

Corresponding author: Sheng Xunlun, Email:shengxunlun@163.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the genotype of hereditary eye diseases with early-onset high myopia (eoHM) and its relationship with phenotype. **Methods** The families with eoHM were collected in Ningxia Eye Hospital from January 2019 to June 2020. The medical records of the probands and their family members were inquired and recorded in detail, and the relevant ocular examinations were performed. Peripheral venous blood samples were collected from patients and their family members, and whole-genome DNA was extracted. Sequence capture sequencing technology was applied to screen for disease-causing gene mutations in probands. The detected suspected

pathogenic variants were verified by Sanger sequencing and were analyzed by family cosegregation analysis. According to ACMG guidelines, the pathogenicity of novel variants was evaluated. The original literature about hereditary eye diseases with eoHM was searched to analyze the relationship between mutated genes and clinical phenotype. This study protocol adhered to the Declaration of Helsinki. All subjects or their guardians were informed of the purpose and procedure of the study and signed the informed consent form. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region (No. 2016018). **Results** A total of 20 eoHM families were collected, among which pathogenic variants associated with inherited eye diseases were detected in 8 families. Of the 8 probands, two were diagnosed with familial exudative vitreoretinopathy, one with X-linked retinitis pigmentosa, one with congenital stationary night blindness, one with Stickler syndrome, one with achromatopsia, one with Leber congenital amaurosis, and one with gyrate atrophy of the choroid and retina. The first diagnosis age of the 8 probands was 4–7 years old, and they were all diagnosed as high myopia, with a refractive status  $\leq -6.00$  DS. Genetic tests showed that the 8 probands carried a heterozygous variant c.313A>G (p.M105Val) in *FZD4* gene, a heterozygous variant c.14\_15insAAGA (p.Asp5fs\*) in *TSPAN12* gene, a heterozygous frameshift variant c.2234\_2237del (p.Arg745fs) in *RPGR* gene, a compound heterozygous variant of c.481C>T (p.Gln161Ter\*) and c.355>T (p.Arg119Cys\*) in *GPR179* gene, a frameshift variant c.1659\_1660insACGGTGACCCTGGCCGTCCTGG (p.Pro554fs\*) in *COL2A1* gene, a compound heterozygous variant of c.1811C>T (p.Thr604Ile\*) and c.967G>A (p.Gly323Ser) in *PDE6B* gene, a compound heterozygous variant of c.604\_619delTCCACGGCACTCAGGG (p.Ser202fs\*) and c.995G>C (p.Arg332Pro) in *GUCY2D* gene, a homozygous variant c.772C>T (p.Pro241Leu) in *OAT* gene. Seven of them were novel variants. Compared with the previous literature, the clinical and gene phenotypes of the 8 families were analyzed in detail in this study, which provided the basis for the diagnosis of hereditary eye diseases with eoHM. **Conclusions** EoHM is closely related to some hereditary eye diseases, which may be the reason for the early diagnosis of children and an important clue for clinicians to detect potential hereditary eye diseases. Further clinical evaluations of ocular structure and function as well as genetic screening in children with eoHM are recommended.

**[Key words]** Hereditary eye diseases; Mutation; Early onset high myopia; RetNet

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81760180); East-West Science and Technology Cooperation Project of Ningxia Hui Autonomous Region (2017BY086); Key & Project of Ningxia Hui Autonomous Region (2020BEG03047)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211216-00695

近视在全球范围内日益流行,特别是在东亚地区<sup>[1-3]</sup>。根据世界卫生组织报告,未矫正近视是全球视力损害的主要原因<sup>[4]</sup>。屈光度 $\leq -6.00$  DS 列为高度近视,高度近视多伴有严重的眼部并发症,如黄斑变性、视网膜脱离、白内障和青光眼,是不可逆盲的主要原因<sup>[1-5]</sup>。高度近视分为发生在学龄前(<7岁)的早发性高度近视(early-onset high myopia, eoHM)和发生在学龄后的迟发性高度近视(late-onset high myopia, loHM)<sup>[6]</sup>。虽然近视是环境因素和遗传因素共同作用的结果,但尚无一个理论能完整地阐述近视的病因。eoHM 患儿面临的环境压力风险较少,因此,其病因多由遗传倾向引起。eoHM 是符合孟德尔遗传规律的单基因遗传病,遗传方式有常染色体显性(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性(autosomal recessive, AR)和 X 染色体连锁(X-linked, XL)<sup>[7]</sup>。迄今为止,通过全外显子组测序和单基因连锁分析,共发现 10 个与 eoHM 相关的基因突变,其中 5 个与常染色体显性

eoHM 相关,3 个与常染色体隐性 eoHM 相关,2 个与 X-连锁 eoHM 相关。约 10% 的 eoHM 患者(eoHM 是唯一的临床特征,无眼部或全身异常)携带这些基因突变。此外,在仅约 23.8% 的 eoHM 先证者中可检测到 RetNet(<https://sph.uth.edu/retnet/>)中列出的基因突变。其余 67%~70% eoHM 患者的遗传因素尚未明确<sup>[10]</sup>。我们在临床工作中发现,一些遗传性视网膜疾病和综合征,如家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)、先天性静止性夜盲(congenital stationary night blindness, CSNB)、全色盲、X-连锁遗传视网膜色素变性(X-linked retinitis pigmentosa, XLRP)、Leber 先天性黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA)、回旋状脉络膜视网膜萎缩(gyrate atrophy of the choroid and retina, GA)和 Stickler 综合征等,往往伴有 eoHM。由于眼科医生对这一类遗传性眼病的认识与重视程度不够,易导致患者被误诊或漏诊。本研究通过高通量测序技术检

测伴有 eoHM 的遗传性眼病患者的致病基因突变,结合患者临床表现,分析基因型及其与表型的关系,并检索文献回顾分析既往已报道的伴有 eoHM 的遗传性眼病研究数据,旨在帮助眼科医生更全面地了解 eoHM 遗传因素及可能存在的潜在疾病,提高临床诊断水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,纳入 2019 年 1 月至 2020 年 6 月于宁夏眼科医院首诊诊断为 eoHM 的家系 20 个,家系中的先证者发病年龄为 4~7 岁,屈光状态  $\leq -6.00$  DS,其中男 12 例,女 8 例;汉族 14 例,回族 6 例。纳入标准:通过患者本人或家属代述患者在学龄前( $<7$  岁)于本院或外院行相关检查诊断为高度近视[球镜度  $\leq -6.00$  D 或眼轴长度  $>26$  mm];除眼部症状外不排除有全身系统临床体征。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经宁夏回族自治区人民医院伦理委员会审核批准(批文号:2016018)。所有纳入的研究对象或未成年患儿监护人均被告知本研究目的及流程,并签署遗传性眼病知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 眼科检查和病史收集** 完善先证者及其家庭成员的相关眼科检查,包括裂隙灯显微镜、间接检眼镜、裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、视野(750i,美国 Carl Zeiss Meditec 公司)、色觉(色盲检查图第五版)、彩色眼底照相(TRC-NW300,日本 Topcon 公司)、频域光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)(HD-OCT4000,美国 Carl Zeiss Meditec 公司)、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)、眼底自发荧光、光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)及视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查。详细询问并记录先证者及其家庭成员现病史、既往史、个人史、家族史及婚育史,绘制家系图。

**1.2.2 全基因组 DNA 提取及基因变异筛选** 采集受试者外周静脉血 5 ml,采用 Qiamp Blood Mini Kit DNA 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)提取基因组 DNA。本研究所采用的目标序列捕获芯片包括 232 个由 RetNet 网站公布的遗传性视网膜疾病已知致病基因,针对已知致病基因的外显子区域、相邻内含子区域(50 bp)及已知内含子突变,采用高通量测序仪(Illumina HiSeq TM2000 平台,美国 Illumina 公司)进行测序。平均测

序深度  $>100$  X,测序深度  $\geq 30$  X 的覆盖度大于 98% (上海韦翰斯生物医药科技有限公司)。采用 Burrows Wheeler Aligner 软件(BWA version 0.6.1, <http://bio-bwa.sourceforge.net/>)将高通量二代测序结果与 UCSC 人类基因组对照序列 hg19 人类参考基因组序列(<http://genome.ucsc.edu/index.html>)进行比对和鉴别遗传变异,应用 AtlasIndel2 和 AtlasSNP 软件进行小分子的插入或缺失变异和单核苷酸变异分析。对于罕见的遗传性疾病,测序结果中所检测到的突变频率高于 0.5%(隐性变异)或 0.1%(显性变异),则被否认是致病突变从而被过滤。将检测获得的 DNA 序列变异信息与单核苷酸多态性数据库进行比对过滤,包括 NIEHS 外显子测序数据库、NHLBI 外显子测序数据库、内部数据库、dbSNP135 和千人基因组(1000 Genomes)。将高频率的变异过滤掉后,采用 ANNOVAR 软件对剩余的突变基因进行蛋白质的改变预测,同时剔除同义突变。

**1.2.3 基因变异致病性分析** 对发现的可疑基因变异,在人类基因突变数据库(HGMD: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>)中查看是否为已报道致病突变。对于未报道过的新变异,依据美国医学遗传学与基因组学学会 2015 年发布的《序列变异解读标准和指南》进行基因变异致病性评估。采用 Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、MutationTaster (<http://mutationtaster.org/>)、SIFT ([http://sift.jcvi.org/www/SIFT\\_chr\\_coords\\_submit.html](http://sift.jcvi.org/www/SIFT_chr_coords_submit.html))、PMut (<http://mmb2.pcb.ub.es:8080/PMut/>)、CADD (<https://cadd.gs.washington.edu/snv>)和 GERP++ (<http://wannovar.wglab.org/>)进行致病性预测。查看 1000Genome (<http://browser.1000genomes.org/index.html>)、EVS (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)和 ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>)数据库中变异在正常人群中的等位基因频率。利用 Sanger 测序在患者家属中进行共分离分析。

**1.2.4 文献回顾** 在 PubMed 上以“Early onset high myopia”、“RetNet genes”、“Mutation”为检索词检索 2000 年 1 月至 2020 年 12 月相关文献,文献纳入标准:研究类型包括综述及临床研究;研究对象发病年龄在 10 岁之前(含 10 岁),且均诊断为单眼或双眼高度近视,可伴有全身系统疾病。在中国知网、万方数据及维普中文数据库上以“家族性渗出性玻璃体视网膜病变”、“X-连锁遗传视网膜色素变性”、“先天性静止性夜盲”、“Stickler 综合征”、“全色盲”、“Leber 先天性黑矇”、“回旋状脉络膜视网膜萎缩”为检索词检索 2000 年 1 月至

2020 年 12 月相关文献,文献纳入标准:(1)研究类型为临床研究,排除会议摘要;(2)研究方法与本研究相似;(3)临床资料完整,支持基因结果并且有疾病具体诊断标准。

## 2 结果

### 2.1 临床表型及基因检测

纳入的 20 个 eoHM 家系中,先证者均为高度近视,先证者父母双眼均为轻度近视或无近视表现,其中

8 个家系检测到遗传性眼病相关致病基因变异,临床表现见表 1,基因检测结果见表 2,其余 12 个家系未检测到与眼部或综合征相关的致病基因。

**2.1.1 FEVR 家系的基因型与表型** F1 先证者,女,6 岁,因双眼视力低下就诊于宁夏眼科医院。眼科检查:BCVA 右眼 0.2(-9.25 DS/-1.25 DC×161°),左眼 0.4(-7.00 DS/-0.75 DC×94°);10 年后因双眼视力下降明显复查,检查发现 BCVA 右眼 0.15(-15.00 DS/-0.75 DC×155°),左眼手动,左眼视网膜脱离;FFA 呈

**表 1 8 个遗传性视网膜疾病家系先证者的临床表现**  
**Table 1 Clinical manifestations of probands in 8 families with inherited retinal diseases**

家系编号	首诊年龄	性 别	UCVA		BCVA		眼轴长度(mm)		色觉	ERG		相关疾病
			右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼		明适应	暗适应	
F1	6 岁	女	0.04	手动	0.15(-15.00 DS/-0.75 DC×155°)		27.69	21.59	正常	右眼轻度下降,左眼重度下降	右眼轻度下降,左眼重度下降	FEVR
F2	幼年	男	0.4	0.12	0.8 (-10.25 DS/-1.75 DC×15°)	0.6 (-8.50 DS/-2.50 DC×180°)	26.29	25.98	正常	NA	NA	FEVR
F3	4 岁	女	0.12	0.12	0.2 (-5.00 DS/-3.50 DC×5°)	0.2 (-8.00 DS/-2.00 DC×10°)	25.18	25.53	正常	NA	NA	XLRP
F4	5 岁	男	0.1	0.15	0.6 (-7.75 DS/-1.50 DC×130°)	0.4+(-6.00 DS/-2.50 DC×55°)	25.82	25.65	正常	轻度下降	重度下降	CSNB
F5	5 岁	男	0.2	0.2	0.2 (-9.00 DS/-1.25 DC×115°)	0.2 (-8.25 DS/-1.25 DC×75°)	24.84	24.91	正常	轻度下降	轻度下降	Stickler 综合征 I 型
F6	6 岁	男	0.08	0.10	0.15(-5.50 DS/-1.50 DC×10°)	0.15(-6.00 DS/-0.75 DC×130°)	25.55	25.79	红绿色弱	中度下降	正常	不完全型全色盲
F7	幼年	男	指数/33 cm	指数/33 cm	0.01(-9.50 DS/-2.00 DC×172°)	0.01(-8.50 DS/-1.50 DC×250°)	25.70	25.53	全色盲	重度下降	重度下降	LCA
F8	7 岁	女	0.1	0.1	0.15(-10.00 DS/-3.00 DC×110°)	0.15(-9.00 DS/-1.75 DC×140°)	26.41	26.05	正常	重度下降	重度下降	GA

注:幼年定义为学龄前,具体年龄不确定 UCVA:裸眼视力;BCVA:最佳矫正视力;ERG:视网膜电图;FEVR:家族性渗出性玻璃体视网膜病变;XLRP:X 染色体连锁视网膜色素变性;CSNB:先天性静止性夜盲;LCA:Leber 先天性黑矇;GA:回旋状脉络膜视网膜萎缩;NA:未查

Note: Early childhood was defined as uncertain preschool age UCVA: uncorrected visual acuity; BCVA: best corrected visual acuity; ERG: electroretinogram; FEVR: familial exudative vitreoretinopathy; XLRP: X-linked retinitis pigmentosa; CSNB: congenital stationary night blindness; LCA: Leber congenital amaurosis; GA: gyrate atrophy of the choroid and retina; NA: not available

**表 2 8 个遗传性视网膜疾病家系先证者的基因检测**  
**Table 2 Genetic test results of probands in 8 families with inherited retinal diseases**

家系编号	染色体	核苷酸改变	蛋白质改变	变异基因	突变类型	遗传方式
F1	chr 11	c. A313G	p. Met105Val	<i>FZD4</i>	错义突变	AD
F2	chr 7	c. 14_15insAAGA	p. Asp5fs*	<i>TSPAN12</i>	移码突变	AD
F3	chr X	c. 2234_2237del	p. Arg745fs*	<i>RPGR</i>	移码突变	XLD
F4	chr 4	c. C481T c. C355T	p. Gln161Ter* p. Arg119Cys*	<i>GPR179</i>	移码突变	AR
F5	chr 12	c. 1659_1660insACGGTGACCCTGGCCGTCCTGG	p. Pro554fs*	<i>COL2A1</i>	移码突变*	-
F6	chr 4	c. C181T c. G967A	p. Thr604Ile* p. Gly323Ser	<i>PDE6B</i>	错义突变	AR
F7	chr 17	c. 604_619delTCCACGGCACTCAGGG c. 995G>C	p. Ser202fs* p. Arg332Pro	<i>GUCY2D</i>	移码突变 错义突变	AR
F8	chr 10	c. C722T	p. Pro241Leu	<i>OAT</i>	错义突变	AR

注: \*: 新发现的基因突变; AD: 常染色体显性遗传; XLD: X 染色体连锁显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; -: 未知

Note: \*: novel gene mutation; AD: autosomal dominant inheritance; XLD: X-linked dominant inheritance; AR: autosomal recessive inheritance; -: unknown

典型 FEVR 改变(图 1)。基因检测先证者及其父亲 *FZD4* 基因杂合性错义变异 c. 313A>G (p. Met105Val) (图 2)。先证者父亲双眼低度近视,FFA 提示周边视网膜血管分支增多,末端血管异常吻合。

F2 先证者,男,18 岁,自幼视物不清,欲行屈光矫正手术就诊于宁夏眼科医院。既往史:6 岁诊断为双眼高度近视,左眼屈光性弱视,并持续接受戴镜+弱视训练治疗。BCVA 右眼为 0.8(-10.25 DS/-1.75 DC×15°),左眼为 0.6(-8.50 DS/-2.50 DC×180°),眼底照相及 FFA 提示双眼视网膜血管走行异常,周边视网膜血管末端异常吻合、渗漏(图 3)。基因检测先证者及其姐姐和母亲 *TSPAN12* 基因杂合性移码变异 c. 14\_15insAAGA (p. Asp5fs\*) (图 4)。先证者母亲表型正常,姐姐低度近视,FFA 检查提示周边视网膜血管分支繁多,呈毛刷状改变。

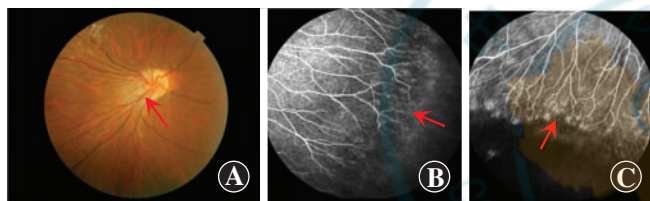


图 1 F1 家系先证者彩色眼底照相及 FFA 图像 A:右眼彩色眼底照相 眼底豹纹状改变,后极部视网膜血管纤直,向颞侧牵拉(箭头) B,C:右眼和左眼 FFA 图像 双眼视网膜血管未发育到周边,无血管区和正常的血管化形成明显的嵴样分界,周边视网膜血管分支增多,末端血管异常吻合,有少量渗漏(箭头)

Figure 1 Color fundus photographs and FFA images of proband of F1 A: Color fundus photograph of the right eye Tessellated fundus, straight retinal vessels in the posterior pole pulling toward the temporal side (arrow) were seen B,C: FFA images of right and left eyes The retinal vessels did not develop to the periphery, and the avascular area and the normal vascularization formed a clear crista-like boundary. The peripheral retinal vascular branches increased, and abnormal terminal vessel anastomosis with a little leakage (arrow) were seen

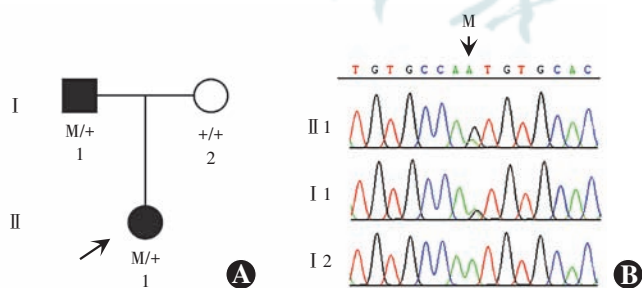


图 2 F1 家系图及基因测序图 A: F1 家系图 B: F1 家系 *FZD4* 基因测序图 I 1 和先证者(II 1)均携带 *FZD4* 基因 M: c. 313A>G (p. Met105Val) 杂合错义变异 ○: 正常女性; ●: 患病女性; ■: 患病男性; ↗: 先证者

Figure 2 Family pedigree and gene sequencing map of proband of F1 A: Family pedigree of proband F1 B: Location of variant in the *FZD4* gene The proband (II 1) and her father (I 1) both carried a heterozygous missense variant M: c. 313A>G (p. Met105Val) of *FZD4* gene ○: normal female; ●: female patient; ■: male patient; ↗: proband

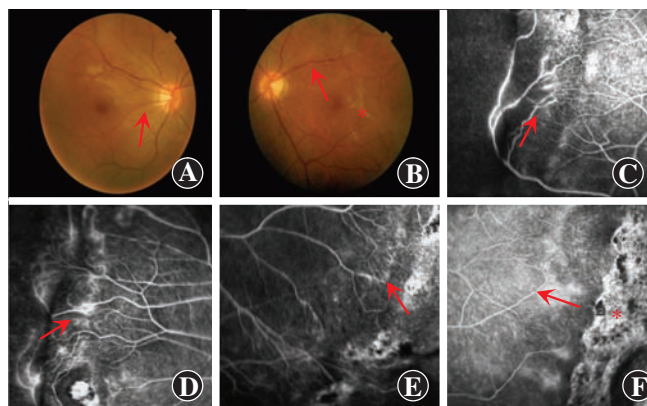


图 3 F2 家系先证者彩色眼底照相及 FFA 图像 A,B:右眼和左眼彩色眼底照相 右眼后极部血管走行异常(箭头);左眼后极部血管纤直(箭头),可见黄斑颞侧灰白色病灶,两者尖端相对,形成“V”形区域(\*) C~F:双眼 FFA 图像 双眼视网膜周边血管分支增多,血管末端部分动静脉异常吻合(箭头),新生血管生成,可见渗出病灶(\*) (C,D:右眼;E,F:左眼)

Figure 3 Color fundus photographs and FFA images of proband of F2 A, B: Color fundus photographs of right and left eyes In the posterior pole, the blood vessels arrangement was abnormal (arrow) in the right eye, and the blood vessels were straight (arrow) in the left eye. Gray and white lesions of the temporal macula were visible in the left eye, and the tips of the two lesions were opposite to each other, forming a V-shaped area (\*) C~F: Binocular FFA images Peripheral retinal blood vessels increased, and abnormal arteriovenous anastomosis at the end of blood vessels (arrow), neovascularization and exudative lesions were visible (\*) (C-D: right eyes; E-F: left eyes)

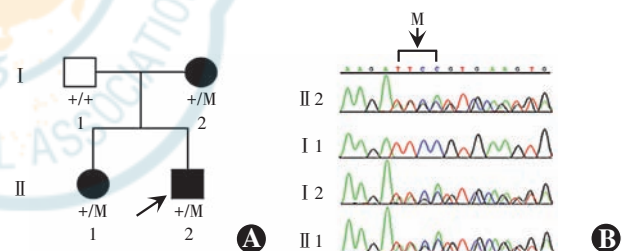


图 4 F2 家系图及基因测序图 A: F2 家系图 B: F2 家系 *TSPAN12* 基因测序图 I 2、II 1 和先证者(II 2)均携带 *TSPAN12* 基因 M: c. 14\_15insAAGA (p. Asp5fs\*) 杂合移码变异 ○: 正常女性; □: 正常男性; ●: 患病女性; ■: 患病男性; ↗: 先证者

Figure 4 Family pedigree and gene sequencing map of proband of F2 A: Family pedigree of proband F2 B: Location of variant in the *TSPAN12* gene The proband (II 2), her mother (I 2) and her sister (II 1) all carried a heterozygous frameshift variant M: c. 14\_15insAAGA (p. Asp5fs\*) of *TSPAN12* gene ○: normal female; □: normal male; ●: female patient; ■: male patient; ↗: proband

2.1.2 XLRP 患者的基因型与表型 F3 先证者,女,4 岁,因双眼视力差就诊于宁夏眼科医院。眼科检查:BCVA 右眼 0.2(-5.00 DS/-3.50 DC×5°),左眼 0.2(-8.00 DS/-2.00 DC×10°);双眼眼前节未见明显异常,眼底未见明显异常。先证者父亲(I1)自幼夜视力较差,双眼眼前节未见明显异常,眼底检查显示双眼眼底豹纹状改变,视盘蜡黄,血管纤细,周围视网膜可见大量骨细胞样色素沉着(图 5)。基因检测先证者(II1)携带 *RPGR* 基因杂合性变异,先证者父亲(I1) *RPGR* 基因半合子移码变异 c. 2234\_2237del (p. Arg745fs\*) (图 6)。

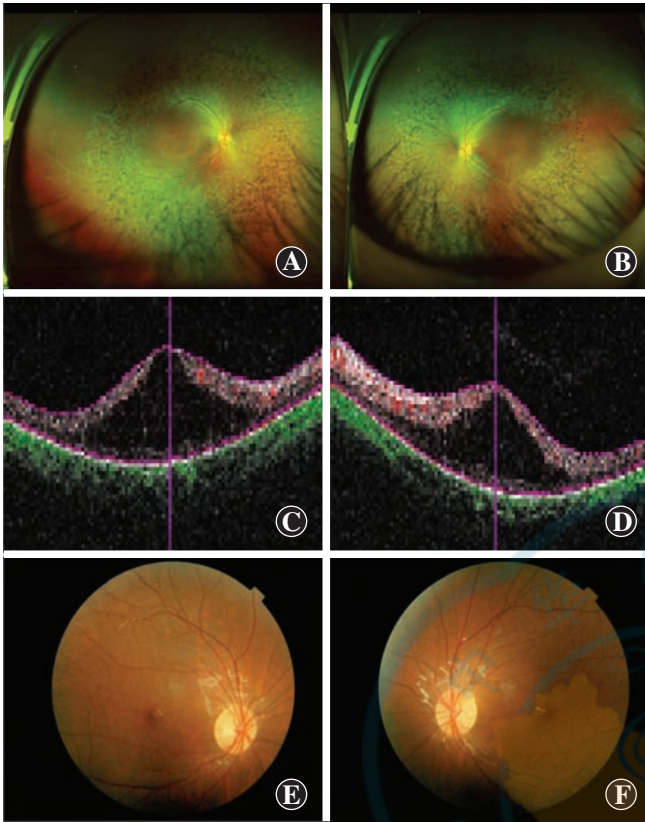


图5 F3家系患者彩色眼底照相及OCT图 A、B: I 1患者右眼和左眼广角彩色眼底照相 双眼眼底豹纹状改变,视盘蜡黄,血管纤细,周围视网膜可见大量骨细胞样色素沉着 C、D: I 1患者右眼和左眼黄斑OCT 双眼黄斑水肿,结构不清,黄斑区萎缩 E、F: II 1患者右眼和左眼彩色眼底照相 双眼未见明显异常

Figure 5 Color fundus photographs and OCT images of patient of F3 A, B: Wide-angle fundus photographs of right and left eyes in I 1 Tessellated fundus, yellow optic disc, thin blood vessels, and a large amount of bone-like pigmentation in the surrounding retina were seen in both eyes C, D: Macular OCT images of right and left eyes in I 1 Macular edema with unclear structure and macular atrophy were seen E, F: Color fundus photographs of right and left eyes in II 1 No obvious abnormality was seen

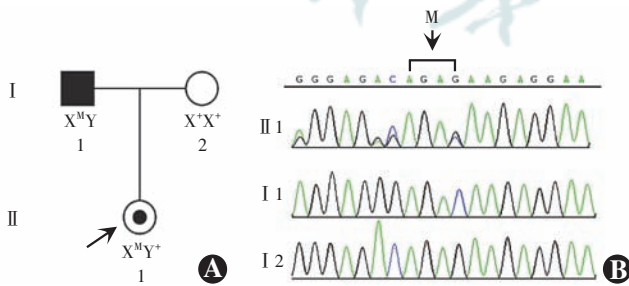


图6 F3家系图及基因测序图 A:家系图 B:RPCR基因测序图 I 1携带RPCR基因半合子移码变异 M: c. 2234\_2237del (p. Arg745fs<sup>\*</sup>) ; II 1携带RPCR基因杂合性变异 ○:正常女性; ■:患病男性; ⊙:女性携带者; ↗:先证者

Figure 6 Family pedigree and gene sequencing map of F3 A: Family pedigree B: Location of variants in the RPCR gene I 1 carried a hemizygous frameshift variant M: c. 2234\_2237del (p. Arg745fs<sup>\*</sup>) of RPCR gene, and II 1 carried a heterozygous variant of RPCR gene ○: normal female; ■: male patient; ⊙: female carrier; ↗: proband

2.1.3 CSNB 患者的基因型与表型 F4先证者,男,31岁,5岁时夜盲,双眼高度近视,无进行性加重。眼科检查:UCVA 右眼 0.1,左眼 0.15; BCVA 右眼:0.6(-7.750 DS/-1.50 DC×130°),左眼 0.4+(-6.00 DS/-2.50 DC×55°);裂隙灯显微镜检查双眼前节未见明显异常,双眼眼底豹纹状改变,视盘颞侧可见脉络膜萎缩弧;OCT检查显示黄斑区厚度正常,结构清晰,椭圆体带消失(图7);色觉正常。基因检测先证者GPR179基因复合杂合性突变 c. 481C>T (p. Gln161Ter) 和 c. 355>T (p. Arg119Cys<sup>\*</sup>) (图8),文献数据库未有突变位点 c. 355>T (p. Arg119Cys<sup>\*</sup>) 的相关报道, ClinVar 数据库无该位点致病性分析结果;生物信息学蛋白功能综合性预测软件 MutationTaster 预测为致病突变。

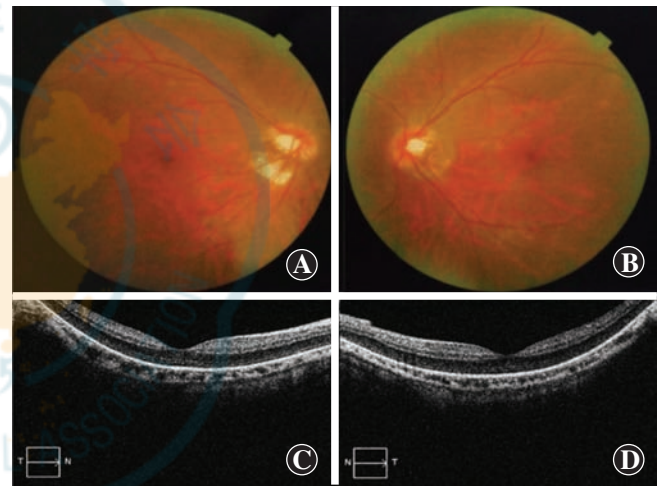


图7 F4家系先证者彩色眼底照相和OCT图 A、B:右眼和左眼彩色眼底照相 眼底豹纹状改变,视盘颞侧可见脉络膜萎缩弧 C、D:右眼和左眼黄斑OCT图 黄斑区厚度正常,结构清晰,椭圆体带消失

Figure 7 Color fundus photographs and OCT images of proband of F4 A, B: Color fundus photographs of right and left eyes Tessellated fundus and atrophic arc of choroid on the temporal side of the optic disc were seen in both eyes C, D: Macular OCT images of right and left eyes The thickness of the macular area was normal, and the structure was clear, and the ellipsoid band disappeared

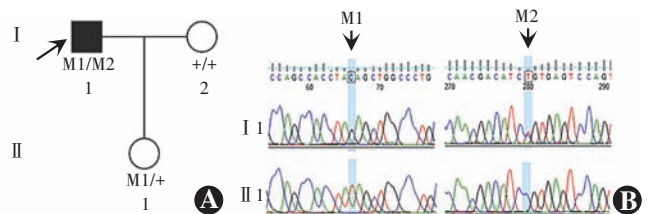
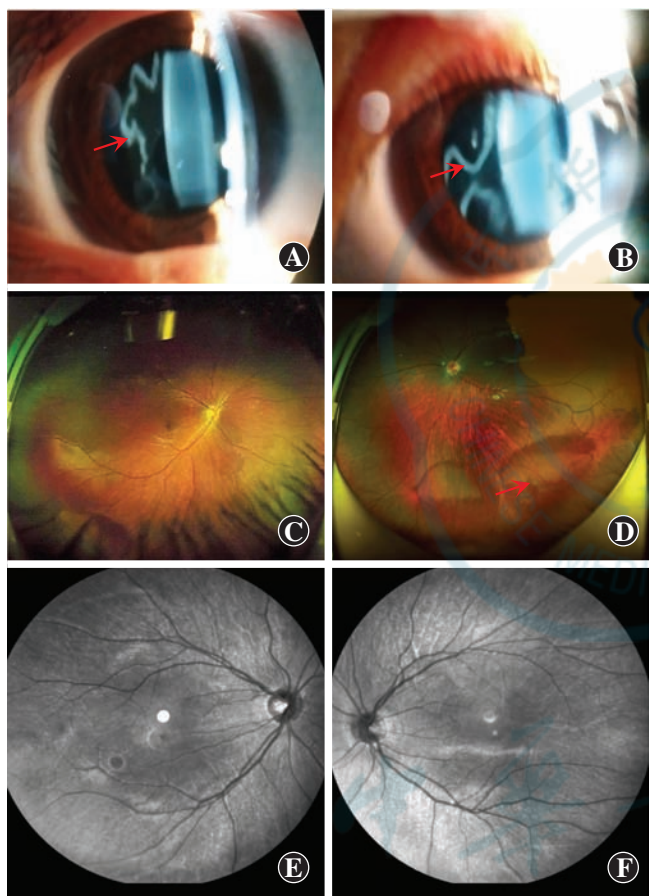


图8 F4家系图及基因测序图 A:家系图 B:GPR179基因测序图 先证者(I 1)携带GPR179基因复合杂合性变异,变异位点为 M1: c. 481C>T (p. Gln161Ter); M2: c. 355>T (p. Arg119Cys<sup>\*</sup>)。 II 1携带 M1 突变 ○:正常女性; ■:患病男性; ↗:先证者

Figure 8 Family pedigree and gene sequencing map of F4 A: Family pedigree B: Location of variations in the GPR179 gene The proband (I 1) carried complex heterozygous variations of GPR179 gene at M1: c. 481C>T (p. Gln161Ter) and M2: c. 355>T (p. Arg119Cys<sup>\*</sup>). II 1 carried M1 variant ○: normal female; ■: male with disease; ↗: proband

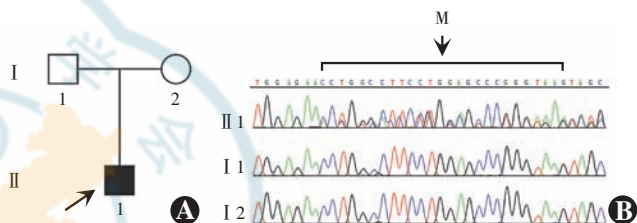
**2.1.4 Stickler 综合征患者的基因型与表型** F5 先证者,男,5 岁,因发现高度近视 1 年首次就诊于宁夏眼科医院。眼科检查:双眼 UCVA 均为 0.2(欠配合);扩瞳验光右眼 -9.00 DS/-1.75 DC×115°,左眼 -9.00 DS/-1.75 DC×75°;BCVA 右眼 0.2(-9.00 DS/-1.25 DC×115°),左眼 0.2(-8.25 DS/-1.25 DC×75°);裂隙灯显微镜检查双眼眼前节未见明显异常;诊断为双眼高度近视、双眼弱视。半年后复查时进一步检查发现先证者玻璃体混浊,可见带状增生膜,左眼眼

底豹纹状改变,5:00 位视网膜周边部可见一约 1/4 视盘直径大小圆形视网膜裂孔(图 9);眼底自发荧光未见明显异常。详细询问先证者病史为 34 周早产儿,出生体质量为 3 400 g,否认产伤、缺氧史,母乳喂养;无特殊家族史;儿科、骨科及耳鼻喉科辅助检查显示患者身高低于正常值(第 10 百分位),体质量低于正常值(第 25 百分位),关节活动、骨骼发育、听力均正常。基因检测发现先证者 *COL2A1* 基因上 1 个新发移码突变 c.1659\_1660insACGGTGACCCTGGCCGTCCTGG (p. Pro554fs<sup>\*</sup>),其父母均未检测到该基因突变(图 10)。先证者父亲表型正常,母亲双眼低度近视,左眼视网膜颞侧可见一视网膜裂孔。



**图 9 F5 家系先证者眼前节照相、彩色眼底照相和眼底自发荧光图** A、B:右眼和左眼前节照相 双眼玻璃体混浊,可见较致密的膜样条带(箭头) C、D:右眼和左眼广角彩色眼底照相 右眼眼底未见明显异常,左眼眼底豹纹状改变,5:00 位视网膜周边部可见一约 1/4 视盘直径大小的圆形视网膜裂孔(箭头) E、F:右眼和左眼底自发荧光图 未见明显异常

**Figure 9 Anterior segment photograph, color fundus photograph and autofluorescence images of proband of F5** A, B: Anterior segment photographs of right and left eyes Vitreous opacity with dense membranous strip (arrow) were seen C, D: Wide-angle fundus color photographs of right and left eyes Fundus was normal in right eye, and tessellated fundus was seen in left eye with a circular retinal hole (arrow) of about 1/4 diameter of optic disc in the periphery retina at 5:00 E, F: Fundus autofluorescence images of right and left eyes No obvious abnormalities was seen



**图 10 F5 家系图及基因测序图** A:家系图 B:*COL2A1* 基因测序图 I 1、I 2 均未携带突变基因,II 1 携带变异位点为 M:*COL2A1* 基因 c. 1659\_1660insACGGTGACCCTGGCCGTCCTGG (p. Pro554fs<sup>\*</sup>) 的移码突变,该突变为新发现突变 ○:正常女性;□:正常男性;■:患病男性;↗:先证者

**Figure 10 Family pedigree and gene sequencing map of F5** A: Family pedigree B: Location of variants in the *COL2A1* gene I 1 and I 2 did not carry variants. II 1 carried a frameshift variant of M: *COL2A1* gene c. 1659\_1660insACGGTGACCCTGGCCGTCCTGG (p. Pro554fs<sup>\*</sup>), a de novo mutation ○: normal female; □: normal male; ■: male patient; ↗: proband

**2.1.5 不完全型全色盲患者的基因型与表型** F6 先证者,男,6 岁,因双眼视力低下就诊。眼科检查:UCVA 右眼 0.08,左眼 0.10;综合验光右眼 0.15 (-5.50 DS/-1.50 DC×10°),左眼 0.15 (-6.00 DS/-0.75 DC×130°);轻度红绿色弱;双眼眼前节及眼底未见明显异常改变(图 10)。无特殊家族史,先证者父母均有低度近视,余未见明显异常。基因检测先证者 *PDE6B* 基因复合杂合性突变 c.1811C>T (p. Thr604Ile<sup>\*</sup>) 和 c. 967G>A (p. Gly323Ser),文献数据库未有 2 个位点的相关性报道,ClinVar 数据库无 2 位点致病性分析结果;生物信息学蛋白功能综合性预测软件 MutationTaster 预测为致病突变;经验证先证者父亲和母亲分别携带 p. Thr604Ile<sup>\*</sup> 及 p. G323S (图 11,12)。

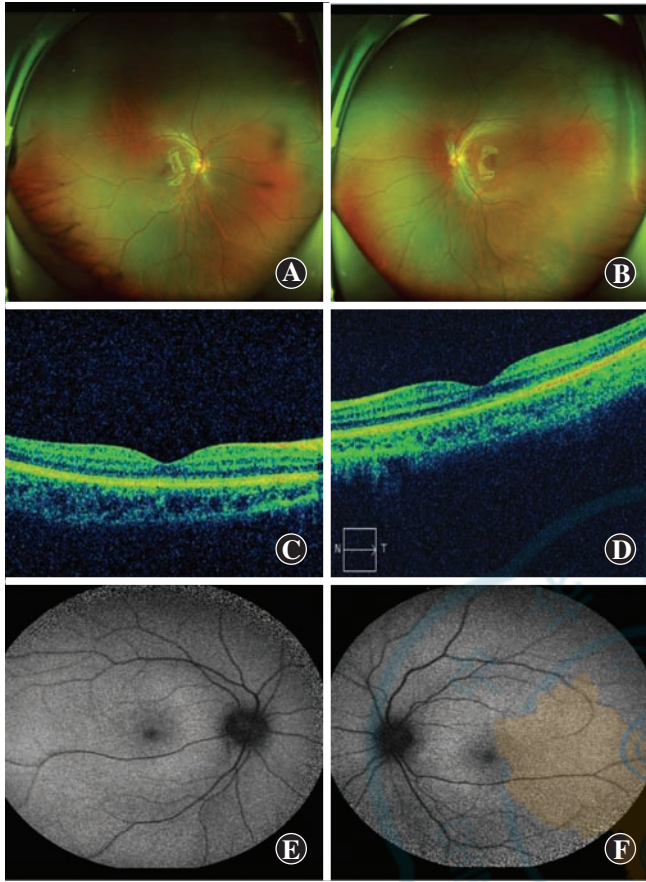


图 11 F6 家系先证者广角彩色眼底照相、黄斑 OCT 和眼底自发荧光图 A、B:右眼和左眼广角彩色眼底照相 双眼均未见明显异常 C、D:右眼和左眼黄斑 OCT 黄斑区结构清晰,未见明显异常 E、F:右眼和左眼眼底自发荧光图 未见明显异常

**Figure 11 Wide-angle fundus color photograph, macular OCT and fundus autofluorescence images of proband of F6** A, B: Wide-angle fundus color photographs of right and left eyes No obvious abnormalities was seen C, D: Macular OCT images of right and left eyes Macular structure was clear without no obvious abnormalities E, F: Fundus autofluorescence images of right and left eyes No obvious abnormality was seen

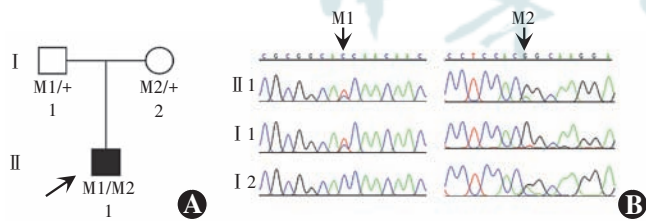


图 12 F6 家系图及基因测序图 A:家系图 B:*PDE6B* 基因测序图 II 1 在 *PDE6B* 基因上检测到复合杂合性突变 M1:c. 1811C>T (p. Thr604Ile<sup>\*</sup>) 和 M2:c. 967G>A (p. Gly323Ser)。I 1、I 2 分别携带 M1 及 M2 各 1 个位点杂合突变 ○:正常女性;□:正常男性;■:患病男性;↗:先证者

**Figure 12 Family pedigree and gene sequencing map of F6** A: Family pedigree B: Location of variants in the *PDE6B* gene Complex heterozygous variants M1: c. 1811C > T (P. Thr604Ile<sup>\*</sup>) and M2: c. 967G > A (p. Gly323Ser) were detected on *PDE6B* gene in II 1. I 1 and I 2 carried a heterozygous mutation of M1 and M2, respectively ○: normal female; □: normal male; ■: male patient; ↗: proband

**2.1.6 LCA 患者的基因型与表型** F7 先证者,男,11岁,自幼双眼畏光、高度近视、眼球震颤。眼科检查:双眼 UCVA 均数指/33 cm,BCVA 右眼 0.01 (-9.50 DS/-2.00 DC×172°),左眼 0.01 (-8.50 DS/-1.50 DC×250°);裂隙灯显微镜检查双眼眼前节未见明显异常;广角眼底照相检查眼底出现豹纹状改变;ERG 检查双眼明暗适应下,a 波、b 波均重度下降(图 13);双眼全色盲,眼球水平震颤。先证者父亲双眼眼球水平震颤伴双眼低度近视、双眼弱视。基因检测先证者 *GUCY2D* 基因复合杂合性突变 c.604\_619delTCCACGGCACTCAGGG (p.Ser202fs<sup>\*</sup>) 和 c.995G>C (p.Arg332Pro);其父亲和母亲分别携带 p.Ser202fs<sup>\*</sup> 及 p.Arg332Pro(图 14)。

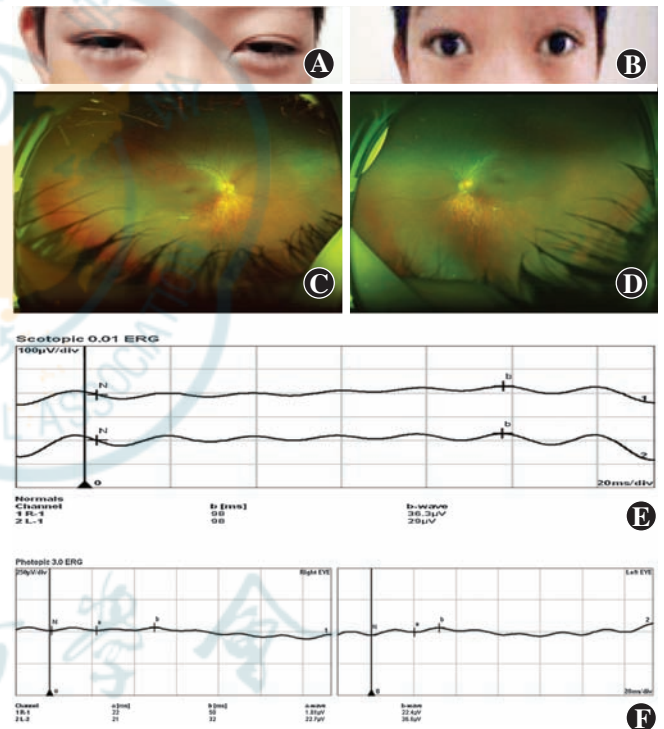


图 13 F7 家系先证者眼部外观、彩色眼底照相及 ERG A、B:强光及暗光环境下眼部外观照 患者明显畏光 C、D:右眼和左眼广角眼底照相 双眼眼底豹纹状改变 E、F:双眼暗适应 0.01 ERG 和明适应 3.0 ERG 双眼明暗适应下,a 波、b 波均重度下降(1 为右眼,2 为左眼) ERG:视网膜电图

**Figure 13 Ocular appearance, fundus color photograph and ERG result of proband of F7** A, B: Binocular appearance under strong light and dark light environment The proband was photophobic C, D: Wide-angle fundus photographs of right eye and left eye There were tessellated fundus changes E, F: Binocular ERG examination results of scotopic 0.01 ERG and photopic 3.0 ERG In both eyes, a and b waves decreased severely under photopic and scotopic conditions (1: right eye, 2: left eye) ERG: electroretinogram



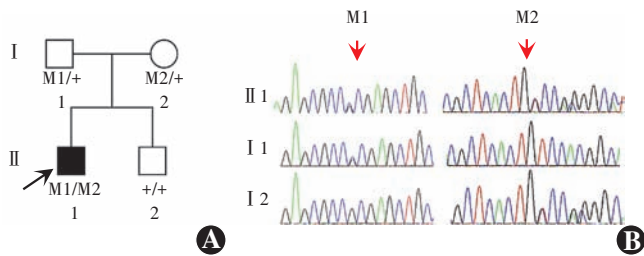


图 14 F7 家系图及基因测序图 A:家系图 B: *GUCY2D* 基因测序图 先证者 *GUCY2D* 基因复合杂合性突变 M1: c. 604 \_ 619delTTCACGGCACTCAGGG (p. Ser202fs<sup>\*</sup>); M2: c. 995G>C (p. Arg332Pro) I 1、I 2 分别携带 M1 及 M2 各 1 个位点的杂合性突变 ○:正常女性;□:正常男性;■:患病男性;↗:先证者

Figure 14 Family pedigrees and gene sequencing map of proband of F7 A: Family pedigree B: Location of variants in the *GUCY2D* gene Proband (II 1) carried two complex heterozygous variations, M1: c. 604 \_ 619delTTCACGGCACTCAGGG (p. Ser202fs<sup>\*</sup>) and M2: c. 995G>C (p. Arg332Pro) of *GUCY2D* gene. His parents (I 1, I 2) carried a heterozygous variant at M1 and M2, respectively ○: normal female; □: normal male; ■: male patient; ↗: proband

2.1.7 GA 患者的基因型与表型 F8 先证者,女,20 岁,7 岁时发现双眼夜盲、高度近视,因近 4 年双眼视力明显持续下降首次就诊于宁夏眼科医院。眼科检查:BCVA 右眼 0.15(-10.00 DS/-3.00 DC×110°),左眼 0.15(-9.00 DS/-1.75 DC×140°);裂隙灯显微镜检查双眼晶状体轻度混浊,余眼前节未见明显异常;眼底照相、FFA 显示双眼视网膜脉络膜萎缩(图 15)。先证者父母表型均正常。基因检测先证者位 *OTA* 基因纯合性突变 c. 772C>T (p. Pro241Leu);其父亲和母亲均携带同一位点的杂合性突变(图 16)。

2.2 文献数据回顾

检索相关文献,共纳入 4 篇文章。Marr 等<sup>[8]</sup>报道的 112 例 10 岁前患有高度近视的儿童中,92%的儿童患有与高度近视相关的遗传性眼病或全身其他系统异常的综合征,其中 14%为遗传性视网膜营养不良,13%为 Stickler 综合征或马凡综合征(表 3)。Logan 等<sup>[9]</sup>研究 27 例 eoHM 患者,发现 44%(12/27)的患者患有与高度近视相关的遗传性眼病或全身其他系统异常的综合征(表 3)。Sun 等<sup>[10]</sup>对 298 例 eoHM 患者进行全外显子测序,结果显示 23.8%的患者可检测到与遗传性视网膜疾病相关基因的致病性突变(表 4)。Zhou 等<sup>[11]</sup>对 325 例 eoHM 患者进行基因测序,发现 76 例(占 23.4%)患者存在 RetNet 基因突变,共检测到 33 个变异基因(表 4)。

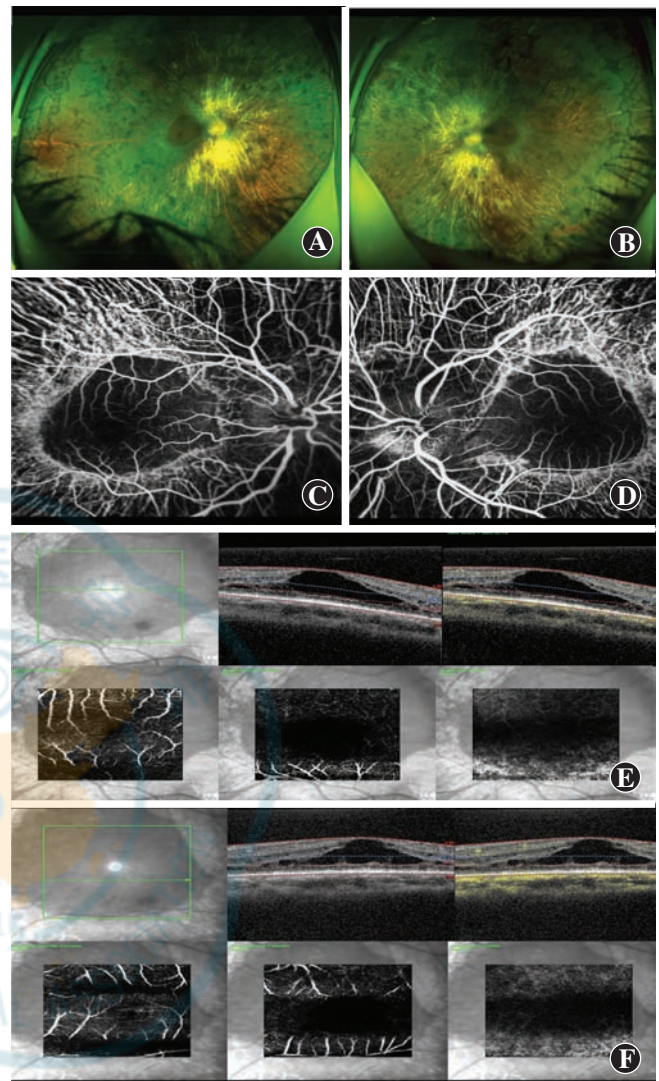


图 15 F8 家系先证者广角彩色眼底照相、FFA 和黄斑 OCTA A、B:右眼和左眼角彩色眼底照相 双眼眼底豹纹状改变,视网膜及脉络膜萎缩,仅保留黄斑区 3 倍视盘直径大小,周边视网膜可见大量不规则环状、脑回状萎缩灶 C、D:右眼和左眼 FFA 双眼视网膜脉络膜萎缩,可见裸露的脉络膜大血管 E、F:右眼和左眼黄斑 OCTA 双眼黄斑拱环形态破坏、局部血管密度减低,黄斑水肿,未见新生血管。第 1 行为黄斑区视网膜层间结构和血流信号,第 2 行为扫描区域视网膜深层血管、浅层血管及毛细血管层的血管分布

Figure 15 Wide-angle fundus color photograph,FFA and macular OCTA images of proband of F8 A, B: Wide-angle fundus color photographs of right and left eyes In both eyes, tessellated fundus, retinal and choroidal atrophy were seen with only 3 times the diameter of the optic disc preserved in macula, and a large number of visible irregular ring-shaped and cerebral gyrus-shaped atrophy foci in the peripheral retina C, D: FFA images of right and left eyes In both eyes, retinal and choroidal atrophy with large exposed choroid vessels were seen E, F: Macular OCTA images of right and left eyes In both eyes, damaged macular arch ring, decreased local blood vessel density and macular edema were seen, and no neovascularization was observed. The first line was the interlamellar structure and blood flow signal of retina in macular area. The second was the distribution of deep retinal blood vessels, superficial blood vessels and capillary layers in the scanned region

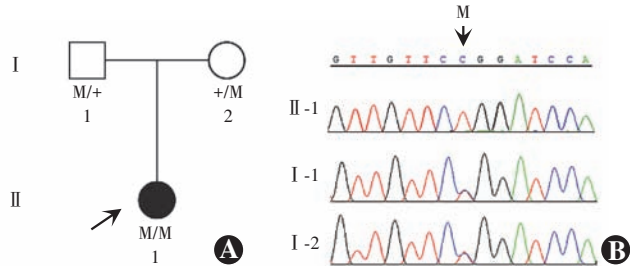


图 16 F8 家系图及基因测序图 A:家系图 B: *OAT* 基因测序图 I 1、I 2 携带同一基因同一位点的杂合性突变, II 1 携带该基因位点的纯合性突变, 变异位点为 *OAT* 基因 M: c. 772C>T (p. Pro241Leu) ○: 正常女性; □: 正常男性; ●: 患病女性; ↗: 先证者

Figure 16 Family pedigree and gene sequencing map of F8 A: Family pedigree B: Location of variants in the *OAT* gene I 1 and I 2 carried heterozygous mutations at the same locus of *OAT* gene, and II 1 carried a homozygous variation M: c. 772C>T (p. Pro241Leu) of *OAT* gene ○: normal female; □: normal male; ●: female patient; ↗: proband

### 3 讨论

近年来,我们在临床工作中发现 eoHM 常常是遗传性眼病患者最早就诊的原因。本研究通过高通量测序技术检测伴有 eoHM 的遗传性眼病患者的致病基因突变,结合患者临床表现,分析其基因型及表型,旨在

帮助眼科医生更全面地了解 eoHM 患者的遗传因素及可能存在的潜在疾病,提高遗传性眼病的早期诊断水平。而其他导致遗传性视网膜疾病以及高度近视相关综合征的突变基因可能是筛查 eoHM 的候选基因。因此本研究共纳入了 20 个先证者表现为 eoHM 的家系进行了研究,其中 8 个家系检测到致病基因,涉及 7 种遗传性视网膜疾病,包括 FEVR、Stickler 综合征、CSNB、全色盲、XLRP、LCA 和 GA。

FEVR 是一种遗传性视网膜血管发育异常疾病,具有高度遗传异质性,基因型与表型无固定对应,多为显性遗传。多数 FEVR 患者在婴幼儿时期就已发病,常无早产、吸氧史,主要以高度近视、斜视就诊时被发现,部分患者病情可终生处于静止期,无明显临床症状,仅在 FFA 检查时发现周边视网膜血管异常<sup>[11-12]</sup>。Yang 等<sup>[13]</sup>对 9 例 FEVR 患者进行回顾性研究发现,所有患者在儿童早期就已表现有近视(8 岁前至少有一眼近视屈光度<-5.00 D),7 例患者为弱视,由于对儿童进行周边眼底检查较困难而且轻度 FEVR 在缺少 FFA 检查时不易被发现,这些患者早期并未诊断为 FEVR。本研究中的 F1、F2 家系的先证者均在学龄前

表 3 既往报道的儿童早期高度近视与眼部和全身疾病的关联类型及频率  
Table 3 Reported type and frequency of ocular and systemic diseases associated with early high myopia in childhood

文献	纳入标准	纳入总例数	儿童早期高度近视			相关疾病类型	
			单纯性高度近视例数[n(%)]	伴有相关疾病例数[n(%)]		单纯型	综合征型
Marr 等 <sup>[8]</sup>	单眼或双眼屈光度 ≤ -6.0 D, 年龄 < 10 岁	112	9 (8)	42 (38)	61 (54)	先天性静止性夜盲、视锥细胞营养不良、眼白化病、Stargardt 病	Stickler 综合征、马凡综合征、Ehlers-Danlo 综合征、Crouzon 综合征、Noonan 综合征、唐氏综合征、眼皮肤白化病、WAGR 综合征、Gordon 综合征、Smith-Magenis 综合征、Adams-Oliver 综合征
Logan 等 <sup>[9]</sup>	单眼或双眼屈光度 ≤ -5.0 D, 年龄 < 10 岁	27	15 (56)	7 (25)	5 (19)	视网膜营养不良	Stickler 综合征、马凡综合征、高胱氨酸尿症、先天性脊柱骨骺发育不良、Weill-Marchesani 综合征

表 4 既往报道的 eoHM 与遗传性眼病的关联类型及基因突变  
Table 4 Reported types and gene mutations of inherited ocular diseases associated with eoHM

文献	eoHM 纳入标准	纳入总例数	RetNet 基因变异例数[n(%)]	伴有高度近视的遗传性眼病相关基因占比	伴有高度近视的遗传性眼病相关基因	相关疾病类型
Sun 等 <sup>[10]</sup>	屈光度 ≤ -6 D 或眼轴长度 > 26 mm, 年龄 < 7 岁	298	71 (23.8)	62.0% (44/71)	<i>COL2A1</i> 、 <i>COL11A1</i> 、 <i>PRPH2</i> 、 <i>FBN1</i> 、 <i>GNAT1</i> 、 <i>OPAI1</i> 、 <i>PAX2</i> 、 <i>GUCY2D</i> 、 <i>TSPAN12</i> 、 <i>CACNA1F</i> 、 <i>RPGR</i>	Stickler 综合征、视网膜色素变性、马凡综合征、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、遗传视神经萎缩、先天性静止性夜盲
Zhou 等 <sup>[11]</sup>	屈光度 ≤ -6 D 或眼轴长度 > 26 mm, 年龄 < 7 岁	325	76 (23.4)	46.1% (35/76)	<i>COL2A1</i> 、 <i>COL11A1</i> 、 <i>RPGR</i> 、 <i>CACNA1F</i>	视锥细胞营养不良、先天性静止性夜盲、全色盲、视网膜色素变性

注: eoHM: 早发性高度近视  
Note: eoHM: early-onset high myopia

表现为高度近视,由于缺乏周边视网膜的详细检查导致漏诊,随后造成不同程度的视力下降,甚至视网膜脱离,因此高度近视患儿能配合检查时应尽早行视网膜及造影检查,并在随访中密切观察周边视网膜的变化,在出现视网膜裂孔及渗漏时尽早治疗以挽回视力。

RP 是主要以视锥细胞和视杆细胞的变性、凋亡为特征的遗传性疾病,以夜盲、进行性视野损害、ERG 异常和眼底特异性改变为主要临床特征。RP 的遗传方式包括 AD、AR、XL 遗传及其他散在遗传方式。XLRP 约占所有 RP 家族的 15%,是相对严重的 RP 亚型,发病早,进展快,是青少年致盲的常见原因之一。本研究团队曾报道 1 个 6 代 XLRP 家系,在 8 例男性 RP 患者和 14 例女性携带者的 *RPGR* 基因外显子 ORF15 检测到移码突变,其中 8 例男性患者均有典型的 RP 改变,而 14 例女性携带者最具特征性的临床表型是中高度近视<sup>[14]</sup>。本研究 F3 家系中也可见男性 RP 患者,女性仅表现为单纯性高度近视表型,因此在 eoHM 患儿就诊时需要详细询问家族史特别是亲代病史或临床表现,必要时需对家系家属进行相应检查。

CSNB 是一种具有遗传性、非进展性的视网膜病变。根据视杆细胞受损情况可进一步分为 2 个亚型,即视杆系统无功能的完全型 CNSB 和视杆系统保留有一定功能的不完全型 CNSB。完全型 CNSB 患者多表现为中度到高度近视,而不完全型 CNSB 患者则多表现为轻度近视或远视<sup>[15]</sup>。2 种类型的 CSNB 眼底基本正常,完全型 CNSB 患者常常出现视盘倾斜、颞侧变淡,视盘边萎缩弧等高度近视眼底改变。大部分 CSNB 患者初诊早期主诉视物模糊,少数患者主诉夜盲。由于患者眼底正常且无夜盲主诉,在未进行 ERG 检查的情况下,医师很难做出正确诊断。本研究中 F4 家系先证者 5 岁时发现夜盲、高度近视,无进行性加重。就诊时眼底检查发现高度近视视网膜改变,ERG 显示暗视 a 波、b 波均重度降低,明视 ERG 轻度降低,结合患者基因测序结果和家系图确诊为完全型 CSNB。

Stickler 综合征是 AD 胶原结缔组织疾病(遗传性进展性关节-眼病),主要以眼部、口面部、关节及听觉损伤为特征。Stickler 综合征的眼部表现包括先天性近视、玻璃体异常、白内障、青光眼和视网膜脱离;口面部改变包括腭裂、面中部扁平、低鼻梁和小颌;关节异常包括关节活动度过大和骨关节炎;听力损伤包括感觉神经性或传导性听力障碍<sup>[16-17]</sup>。Stickler 综合征眼部病变尤为突出且严重,是儿童孔源性视网膜脱离常见的原因。Stickler 综合征患者视网膜脱离的发生率

为 65%,平均年龄 15.2 岁,近视的发生率高于 75%,且通常是 6 岁之前出现的先天性高度近视,近视度数稳定不进展<sup>[18-19]</sup>。目前,已发现 Stickler 综合征有 6 种亚型,其中 I 型(STL1, OMIM108300)较常见,占 80%~90%。STL1 是一种显性遗传性疾病,由 *COL2A1* 基因突变引起(OMIM120140)。本研究中 F5 家系先证者首次就诊时仅表现为高度近视,未伴有其他体征,半年后复查扩瞳检查显示双眼典型的条带样玻璃体增生膜,左眼视网膜裂孔,继而怀疑遗传性眼病可能,对家系进行基因检测和验证显示携带 *COL2A1* 基因的新突变。提示在前期发现患儿未能解释的高度近视时,建议行基因检测并在随访期间密切关注眼部及全身变化。

全色盲是一种视锥细胞营养不良性疾病和严重的色觉障碍,属于完全性视锥细胞功能障碍,其临床特征包括自幼视力低下、畏光、眼球震颤、色觉完全或部分丧失。全色盲患者双眼视力差通常 $\leq 0.1$ 且稳定。全色盲包括完全型和不完全型 2 种类型,其中完全型全色盲患者眼底表现大致正常,易被漏诊,仅少数患者会出现中周部视网膜色素上皮异常和视网膜血管变窄,ERG 检查显示视锥细胞反应呈现熄灭型而视杆细胞反应基本正常;不完全型全色盲又称非典型全色盲,患者有部分的辨色能力,畏光和视力损害程度也较完全型全色盲轻<sup>[20]</sup>。全色盲多伴有高度近视,眼底检查正常,如未进一步做色觉及 ERG 等相关检查,易误诊为屈光不正性弱视。本研究中 F6 家系先证者首次就诊时发现双眼呈高度近视伴轻度红绿色弱,但双眼眼前节及眼底未见明显异常改变,ERG 明视仅轻度降低,因此诊断为双眼弱视,戴镜校正后无法提高视力进一步行基因检测,发现携带 *PDE6B* 基因复合杂合性变异,最终诊断为全色盲。

LCA 是导致婴幼儿盲的严重遗传性视网膜疾病,呈 AR 遗传,与出生后前几个月出现的严重视力障碍有关,伴有固视障碍、眼球震颤和畏光,常见指-眼征(患儿常用手指或手指关节按压自己的眼球)。患者早期眼底检查多正常,随着病情进展,数年后可见眼底椒盐样色素沉着、骨细胞样色素沉着、视网膜血管狭窄、广泛视网膜色素上皮和脉络膜萎缩,周边或赤道处视网膜偶见不规则、多发的黄白色点状渗出灶,也可出现视盘水肿<sup>[21]</sup>。患者 ERG 表现为 a 波、b 波重度下降,甚至消失。患儿通常表现为高度远视或罕见的高度近视。本研究中 F7 家系先证者自幼明显畏光、视力较差,并且双眼眼球水平震颤,首次就诊于宁夏眼科医院时发现双眼高度近视,色觉为全色盲,但双眼眼前节

及眼底自发荧光等检查均未见明显异常,被误诊为全色盲,1年后 ERG 检查发现双眼明适应及暗适应 a 波、b 波均重度下降,结合基因检测结果最终确诊为 LCA。以上 2 个家系均提示我们在诊断伴有 eoHM 的遗传性眼病时早期行视网膜电生理检查非常必要。

GA 是遗传性原发性脉络膜视网膜萎缩性疾病,临床特征为眼底回旋状病损和高鸟氨酸血症。GA 首发症状为夜盲,大部分 GA 患者 10 岁左右出现夜盲。由于现代人工照明的范围越来越大,早期患者很难发现夜视力差。90% 的 GA 患者表现为 -6.00 D 以上高度近视和 2.00 D 以上高度散光<sup>[22]</sup>。由于患者早期矫正视力正常且眼底后极部多表现正常,易误诊为屈光不正性弱视。此外,无脉络膜症和 GA 的临床症状非常相似,其首发症状均为夜盲,且均以进行性视力损害为特征。无脉络膜症夜盲一般在 10~20 岁出现,随着脉络膜视网膜的进行性萎缩,视力下降呈缓慢进行性发展。GA 早期的临床症状和眼底视网膜脉络膜的萎缩易被误诊为无脉络膜症。本研究中 F8 家系先证者 7 岁时发现夜盲,以夜盲为首发症状就诊于宁夏眼科医院,检查发现双眼高度近视,且扩瞳眼底检查显示双眼呈不规则视网膜脉络膜萎缩,当时误诊为无脉络膜症,13 年后再次复查时可见眼底不规则环状萎缩灶的典型改变,结合基因检测结果后确诊为 GA。

国内外许多研究者通过遗传学的研究方法探索高度近视的发病机制,已经发现 17 个导致非综合征型单纯型高度近视的致病基因,包括 *ZNF644*<sup>[23]</sup>、*SCO2*<sup>[24]</sup>、*SLC39A5*<sup>[25]</sup>、*CCDC111*<sup>[26]</sup>、*P4HA2*<sup>[27]</sup>、*BSG*<sup>[28]</sup>、*CPSF1*<sup>[29]</sup>、*NDUFA7*<sup>[30]</sup>、*TNFRSF21*<sup>[31]</sup>、*XYLT*<sup>[32]</sup>、*DZIF1*<sup>[32]</sup>、*LRPAP1*<sup>[33]</sup>、*CTSH*<sup>[33]</sup>、*LEPRELI*<sup>[34]</sup>、*LOXL3*<sup>[35]</sup>、*ARR3*<sup>[36]</sup> 和 *OPN1LW*<sup>[37]</sup>,但这些基因突变仅能解释一小部分 eoHM。既往研究表明,约 1/4 的 eoHM 患者存在与遗传性视网膜疾病相关的致病性变异基因,这些致病性基因可以导致高度近视相关的遗传性眼病或全身其他系统异常的综合征,其中视网膜营养不良、Stikler 综合征及马凡综合征较常见<sup>[8-11]</sup>。本研究收集到 20 个 eoHM 家系,初诊临床记录均显示为高度近视,其中 8 个家系检测到致病基因突变,分别为 *FZD4*、*TSPAN12*、*RPGR*、*GPR179*、*COL2A1*、*PDE6B*、*GUCY2D* 及 *OAT* 基因变异。除 *OAT* 为新发现基因外,其他 7 个基因与既往报道的与 eoHM 相关的 RetNet 基因一致。8 个家系最终确定的疾病类型分别为 FEVR I 型、XLRP、CSNB、Stickler 综合征 I 型、不完全型全色盲、LCA、GA。除 GA 外,其他 6 种遗传性眼病与既往报道的与 eoHM 相关的遗传性眼病表型一致。除 F3 家系

的父亲(I1)表现为典型的 RP,F7 家系的父亲(I1)双眼伴有眼球震颤,其余 18 个 eoHM 家系中父母双眼为低度近视或无近视表现,未伴有其他特殊眼部或全身表型。其他 12 个家系先证者仅表现为单纯性高度近视,可能与环境因素有关。既往研究未对伴有 eoHM 的遗传性眼病患者临床资料进行分析,也未进一步分析基因型与表型的关系,本研究中对伴有 eoHM 的遗传性眼病的基因型和表型进行分析,证明 eoHM 是这些遗传性眼病最早引起患者家属及临床医生关注的体征,也为儿童高度近视遗传筛查提供了有力依据。但本研究样本量较小,未来仍需扩大样本量进一步研究。

综上所述,eoHM 与一些遗传性眼病密切相关,是 FEVR、XLRP、CSNB、LCA、全色盲、GA、Stickler 综合征等遗传性眼病和综合征儿童最早就诊的原因及临床医生发现潜在眼部疾病的线索,进一步对 eoHM 患者进行特异性临床检查和遗传筛查有助于这些疾病的早期诊断和长期随访评估。建议对 eoHM 儿童进行眼科结构和功能的临床评估及遗传筛查,开展基于基因检测结果的遗传咨询和生育指导,以降低这些致盲眼病的发病率。未来进一步对这些突变基因的功能以及对突变携带者及其家庭成员相关表型的研究可能为探索高度近视的发病机制提供有价值的信息。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 芮雪:参与试验设计、数据分析及文章撰写;任英华、杨尚英、程婉玉:直接参与研究实施、数据采集及分析;盛迅伦、容维宁:对数据分析和论文撰写进行指导

## 参考文献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [2] Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 99[2022-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33328468>. DOI: 10.1038/s41572-020-00231-4.
- [3] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 134-149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
- [4] Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(6): e339-e349[2022-10-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104599>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
- [5] Hornbeak DM, Young TL. Myopia genetics: a review of current research and emerging trends [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(5): 356-362. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832f8040.
- [6] Liu F, Wang J, Xing Y, et al. Mutation screening of 17 candidate genes in a cohort of 67 probands with early-onset high myopia [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(3): 271-280. DOI: 10.1111/opo.12683.

- [7] Sun W, Xiao X, Li S, et al. A novel deep intronic *COL2A1* mutation in a family with early-onset high myopia/ocular-only Stickler syndrome[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(3): 281–288. DOI: 10.1111/opo.12682.
- [8] Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, et al. Associations of high myopia in childhood[J]. *Eye (Lond)*, 2001, 15(Pt 1): 70–74. DOI: 10.1038/eye.2001.17.
- [9] Logan NS, Gilmartin B, Marr JE, et al. Community-based study of the association of high myopia in children with ocular and systemic disease[J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81(1): 11–13. DOI: 10.1097/00006324-200401000-00004.
- [10] Sun W, Huang L, Xu Y, et al. Exome sequencing on 298 probands with early-onset high myopia: approximately one-fourth show potential pathogenic mutations in RetNet genes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 8365–8372. DOI: 10.1167/iovs.15-17555.
- [11] Zhou L, Xiao X, Li S, et al. Frequent mutations of RetNet genes in eoHM: further confirmation in 325 probands and comparison with late-onset high myopia based on exome sequencing[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 171: 76–91. DOI: 10.1016/j.exer.2018.02.007.
- [12] 慕瑞, 朱金燕, 王晓光, 等. 易误诊为弱视的遗传性视网膜疾病基因型及表型分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(11): 888–895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.008.  
Qi R, Zhu JY, Wang XG, et al. Analysis of genotype and phenotype of hereditary retinal diseases which are easily misdiagnosed as amblyopia[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(11): 888–895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.008.
- [13] Yang CI, Chen SN, Yang ML. Excessive myopia and anisometropia associated with familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Chang Gung Med J*, 2002, 25(6): 388–392.
- [14] Sheng X, Li Z, Zhang X, et al. A novel mutation in retinitis pigmentosa GTPase regulator gene with a distinctive retinitis pigmentosa phenotype in a Chinese family[J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1620–1628.
- [15] 盛迅伦, 庄文娟. 遗传性眼病的基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 158–163.  
Sheng XL, Zhuang WJ. *Foundation and clinic of hereditary eye diseases* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 158–163.
- [16] Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey[J]. *Genet Med*, 2001, 3(3): 192–196. DOI: 10.1097/00125817-200105000-00008.
- [17] Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler syndrome: a review of clinical manifestations and the genetics evaluation[J/OL]. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 105 [2022-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32867104>. DOI: 10.3390/jpm10030105.
- [18] Parma ES, Körkkö J, Hagler WS, et al. Radial perivascular retinal degeneration: a key to the clinical diagnosis of an ocular variant of Stickler syndrome with minimal or no systemic manifestations[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(5): 728–734. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01646-x.
- [19] Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, et al. Identification of a stop codon mutation in exon 2 of the collagen 2A1 gene in a large stickler syndrome family[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(5): 720–727. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01638-0.
- [20] 梁小芳, 睢瑞芳, 董方田. 全色盲遗传学研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(8): 764–767. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.020.  
Liang XF, Sui RF, Dong FT. Advances in genetic study of achromatopsia[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(8): 764–767. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.020.
- [21] 单海冬, 赵培泉. Leber 先天性黑蒙基因研究进展[J]. *国外医学(眼科学分册)*, 2005, 29(2): 113–116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.02.013.
- [22] Büyüktortop N, Alp MN, Sivri S, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: a case report[J]. *Turk J Pediatr*, 2011, 53(1): 94–96.
- [23] Shi Y, Li Y, Zhang D, et al. Exome sequencing identifies ZNF644 mutations in high myopia[J/OL]. *PLoS Genet*, 2011, 7(6): e1002084 [2022-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695231>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002084.
- [24] Tran-Viet KN, Powell C, Barathi VA, et al. Mutations in *SCO2* are associated with autosomal-dominant high-grade myopia[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(5): 820–826. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.005.
- [25] Guo H, Jin X, Zhu T, et al. *SLC39A5* mutations interfering with the BMP/TGF- $\beta$  pathway in non-syndromic high myopia[J]. *J Med Genet*, 2014, 51(8): 518–525. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102351.
- [26] Zhao F, Wu J, Xue A, et al. Exome sequencing reveals *CCDC111* mutation associated with high myopia[J]. *Hum Genet*, 2013, 132(8): 913–921. DOI: 10.1007/s00439-013-1303-6.
- [27] Guo H, Tong P, Liu Y, et al. Mutations of *P4HA2* encoding prolyl 4-hydroxylase 2 are associated with nonsyndromic high myopia[J]. *Genet Med*, 2015, 17(4): 300–306. DOI: 10.1038/gim.2015.28.
- [28] Jin ZB, Wu J, Huang XF, et al. Trio-based exome sequencing arrests de novo mutations in early-onset high myopia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(16): 4219–4224. DOI: 10.1073/pnas.1615970114.
- [29] Ouyang J, Sun W, Xiao X, et al. *CPSF1* mutations are associated with early-onset high myopia and involved in retinal ganglion cell axon projection[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(12): 1959–1970. DOI: 10.1093/hmg/ddz029.
- [30] Wang B, Liu Y, Chen S, et al. A novel potentially causative variant of *NDUFAF7* revealed by mutation screening in a Chinese family with pathologic myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(10): 4182–4192. DOI: 10.1167/iovs.16-20941.
- [31] Pan H, Wu S, Wang J, et al. *TNFRSF21* mutations cause high myopia[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(10): 671–677. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105684.
- [32] Lee JK, Kim H, Park YM, et al. Mutations in *DZIP1* and *XYLT1* are associated with nonsyndromic early onset high myopia in the Korean population[J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(4): 395–397. DOI: 10.1080/13816810.2016.1232415.
- [33] Aldahmesh MA, Khan AO, Alkuraya H, et al. Mutations in *LRPAP1* are associated with severe myopia in humans[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2): 313–320. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.002.
- [34] Mordechai S, Gradstein L, Pasanen A, et al. High myopia caused by a mutation in *LEPREL1*, encoding prolyl 3-hydroxylase 2[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(3): 438–445. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.08.003.
- [35] Li J, Gao B, Xiao X, et al. Exome sequencing identified null mutations in *LOXL3* associated with early-onset high myopia[J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 161–167.
- [36] Xiao X, Li S, Jia X, et al. X-linked heterozygous mutations in *ARR3* cause female-limited early onset high myopia[J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 1257–1266.
- [37] Li J, Gao B, Guan L, et al. Unique variants in *OPN1LW* cause both syndromic and nonsyndromic X-linked high myopia mapped to *MYP1*[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 4150–4155. DOI: 10.1167/iovs.14-16356.

(收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-06-12)

(本文编辑: 张宇 骆世平)