

Axenfled-Rieger 综合征临床特征及遗传变异相关研究

王琦 综述 邵正波 原慧萍 审校

哈尔滨医科大学附属第二医院眼科 哈尔滨医科大学心肌缺血教育部重点实验室, 哈尔滨 150086

通信作者: 原慧萍, Email: yuanhp2013@126.com

【摘要】 Axenfled-Rieger 综合征(ARS)是一种罕见的、涉及眼前节发育异常的常染色体显性遗传病,可伴有颅面部发育异常、牙齿缺失或小牙、脐部皮肤突出等全身其他器官发育缺陷。ARS 在眼部主要表现为角膜后胚胎环、虹膜发育异常和前粘连、瞳孔偏位或多瞳孔,以及上述的不同组合,青光眼发生率较高。ARS 具有表型异质性,即使在同一家系中,具有相同基因型的人表型也不尽相同。目前报道的 ARS 相关遗传变异主要涉及编码转录因子的 *PITX2*、*FOXC1* 基因,基因内点突变和基因删除为常见变异类型,具体致病机制尚不明确,可能与基因突变导致的基因表达量异常和蛋白质功能改变有关。个别 ARS 患者携带 *COL4A1*、*PRDM5*、*CYP11B1* 基因突变,但其致病性仍有待进一步研究证实。本文将对 ARS 临床特征、相关基因以及和临床表型的关系、基因功能研究现状等进行综述。

【关键词】 Axenfled-Rieger 综合征; 临床特征; 基因; 遗传变异

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070956); 黑龙江省应用技术与开发计划项目(GA20C008); 哈尔滨医科大学研究生科研和实践创新项目(YJSSJCX2019-45HYD)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200301-00127

Clinical features and genetic variations of Axenfled-Rieger syndrome

Wang Qi, Shao Zhengbo, Yuan Huiping

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Harbin Medical University, Ministry Education, Harbin 150086, China

Corresponding author: Yuan Huiping, Email: yuanhp2013@126.com

【Abstract】 Axenfled-Rieger syndrome is a rare autosomal dominant hereditary disease characterized by anterior segment dysgenesis, which may be accompanied by various systemic defects, including craniofacial dysmorphism, hypodontia, microdontia, and redundant periumbilical skin. Its typical ocular manifestations include posterior embryotoxon, iris hypoplasia, peripheral anterior synechiae, corectopia and polycoria with a high prevalence of glaucoma. Patients can exhibit any combination of these features. However, family members with the same genotype may present different phenotypes due to phenotypic heterogeneity. Emerging evidence suggests that *PITX2* and *FOXC1* genes encoding transcription factors are primarily associated with genetic variants in ARS. Intragenic mutations and gene deletions are common types of genetic variations suspected to trigger changes in gene dosages and protein function. However, the underlying molecular mechanism remains unclear. Some patients with ARS carry mutations in the *COL4A1*, *PRDM5*, and *CYP11B1* genes, but the pathogenicity of these variations has yet to be confirmed by further studies. This article provided an overview of the typical clinical features, potential correlations between phenotype and genotype, as well as gene function.

【Key words】 Axenfled-Rieger syndrome; Clinical features; Genes; Genetic variation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070956); Applied Technology Research and Development Program of Heilongjiang Provincial Science and Technology Department (CA20C008); Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Harbin Medical University (YJSSJCX2019-45HYD)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200301-00127

Axenfled-Rieger 综合征(Axenfled-Rieger syndrome, ARS)是一组累及双眼的、可伴有全身多部位发育异常的常染色体显性遗传病,外显率接近 100%。该病眼部的特征改变首次记载于

1883 年,后经 Axenfled 正式命名为 Axenfled 异常,其特点为虹膜附着于突出、前移的 Schwalbe 线,即角膜后胚胎环;伴有虹膜发育不良、瞳孔偏位或多瞳孔者为 Rieger 异常;同时出现眼外

其他部位发育缺陷的即为 Rieger 综合征^[1]。因上述临床表现相互重叠且传统分类难以适用于所有情况,同时为提示医生关注患者其他眼部和全身体征,将该疾病统称为 ARS^[2]。作为一种罕见的发育相关遗传病,ARS 在多种族中均有报道,发病率为 5 万~10 万分之一^[3],且临床表现复杂,具有表型异质性和遗传异质性,为临床诊断及致病机制的研究带来极大困难。本文将对 ARS 临床特征、相关基因、基因与临床表型的关系、基因功能研究现状等进行综述,以期提高临床对 ARS 的认识。

1 ARS 的临床特征

1.1 眼部特征

ARS 在眼部主要累及角膜、虹膜、房角(图 1A),这些部位的发育异常使 ARS 患者具有较高的青光眼患病风险,可高达 50% 以上^[5],部分患者的眼部异常表现会随生长发育而改变^[2]。

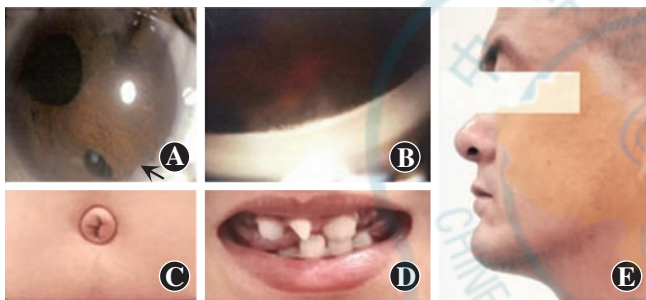


图 1 ARS 临床特征 A:裂隙灯显微镜下可见瞳孔变形和偏位、多瞳孔、虹膜发育不良伴括约肌突出、角膜后胚胎环(黑色箭头) B:虹膜前粘连 C:腹部照片显示脐部皮肤突出 D:牙齿发育异常,如牙缺失、钉形牙 E:面部畸形如上颌骨发育不全伴面部中部扁平^[4]

1.1.1 角膜后胚胎环 角膜后胚胎环作为 ARS 患者典型特征,裂隙灯显微镜下表现为角膜后近角膜缘处白线结构,即增粗、前移的 Schwalbe 线,通常位于眼部颞侧或鼻侧,但其长短、粗细各不相同,少数患者可达全周,偶见 Schwalbe 线悬浮于前房^[6]。病理学研究显示这种粗大移位的 Schwalbe 线由致密的胶原蛋白和基质构成,并被角膜后弹力层样膜组织覆盖^[2]。个别 ARS 患者不具有角膜后胚胎环,而且约 6.8% 的非 ARS 眼科门诊患者也存在后胚胎环^[2,7]。

1.1.2 虹膜异常 虹膜体征主要为发育不良、瞳孔偏位、多瞳以及虹膜周边前粘连。虹膜发育不良在 ARS 患者中很常见,多呈局灶性或弥漫性基质萎缩,严重者虹膜基质完全缺失,也可出现括约肌突出、虹膜颜色呈巧克力棕色或土灰色改变^[8-9]。ARS 患者所表现的多瞳孔是由虹膜局部区域全层缺失所致。虹膜周边前粘连的情况也不尽相同,粘连部位多位于 Schwalbe 线,少数为 Schwalbe 线前方角膜或小梁网;周边虹膜粘连形式上可以呈现单一束状附着,也可呈花瓣状附着于某个象限甚至全周,但粘连范围与青光眼发生无明显相关性^[2]。

1.1.3 青光眼 ARS 患者眼压升高可以发生在出生时和出生后的任何时间,主要起病于青少年时期或成年早期,青光眼的患病风险与眼部表型严重程度尚无明确关联;组织病理学研究

发现 ARS 患者存在房水引流途径结构异常,如小梁网结构致密、小梁间隙明显变薄或缺失,缺少发育正常的 Schlemm 管^[2,10],因此房水流出结构发育阻滞是 ARS 伴发青光眼的可能机制之一。在婴儿期或儿童早期即出现眼压升高的患者也会伴有眼睑痉挛、角膜扩张、角膜混浊等症状^[11],需要与原发婴幼儿型青光眼相鉴别。

1.1.4 其他 ARS 患者虽呈双眼发病,但严重程度不一,极少数患者具有双眼不对称的表型。Law 等^[12]报道一例 ARS 患儿右眼瞳孔偏位、双瞳孔,左眼虹膜几乎全部缺失,经房角检查发现双眼存在虹膜前粘连、左眼房角接近全部闭合。国内外均有发现 ARS 患者伴有斜视、视网膜脱离、白内障等情况,个别 ARS 患者出现球形晶状体、晶状体异位^[2,13-17],但因病例少,上述异常表型形成的机制尚不明确,故尚不能作为 ARS 的典型临床特征。查明这类患者的遗传变异、破解这些伴随症状的潜在机制可为深入理解眼部发育的调控机制提供新的角度。

1.2 眼外其他器官发育异常

ARS 眼外其他系统的发育缺陷主要表现在颅面部、牙齿、腹部的异常(图 1)。面部特征主要为器官过距、内眦间距过宽、前额突出、鼻根平而宽、上颌骨或下颌骨短、上唇薄而下唇厚;也可出现牙齿发育不良、小牙、钉形牙、先天性缺牙或无牙。患者可以具有上述颅面部表现的一种或几种,且严重程度不一。肚脐凹陷处皮肤突出或增生是 ARS 常见的躯体发育异常,个别患者脐部皮肤可突出于腹壁平面,极少的患者可能在出生时死于脐膨出或腹壁关闭失败^[12,18]。值得注意的是上述发育缺陷并非 ARS 独有,Walter 等^[19]发现诊断为房角发育异常(iridogoniodysgenesis, IGD)的患者也可伴有相似的上颌骨发育不良、脐部皮肤突出等,因此是否具有 ARS 样角膜后胚胎环和虹膜前粘连成为鉴别 ARS 和 IGD 的关键点。

心脏发育缺陷和听力下降也可见于 ARS 患者,其中心脏异常表现为二尖瓣发育不良、脱垂、反流或狭窄,房间隔缺损及房颤等^[20-23]。也有个别报道 ARS 患者出现垂体功能异常、精神发育迟滞、甲状腺功能异常、脑积水、蛛网膜囊肿、肛门闭锁以及男性患者的尿道下裂等^[9,24-28]。目前无法明确上述异常是 ARS 相关表现还是与 ARS 并存的其他发育缺陷,而针对 ARS 的治疗主要依靠手术,而患者这些其他的全身先天发育异常增加了手术的风险。

2 ARS 遗传变异

ARS 是神经嵴细胞相关的眼前节发育异常^[10],遗传变异是探究 ARS 发病机制的重要切入点。比利时和荷兰联合进行的一项针对 80 例 ASD 患者研究显示,40% 患者携带 *PITX2* 和 *FOXC1* 基因的遗传变异^[29]。美国一项研究中也发现 38 例 ARS 患者中 24 例携带 *PITX2* 或 *FOXC1* 基因变异^[30]。由于 ARS 疾病罕见、具有遗传异质性、缺少大规模的人群研究,故而无法得知 ARS 相关致病基因的确切致病比例。

2.1 *PITX2* 基因相关突变

PITX2 基因属于编码 Paired-Bicoiced 同源盒结构域(homeodomain, HD)蛋白家族的成员之一,其以不同转录形式

表达于颅面部及垂体、心脏等多种器官^[19],编码的蛋白作为转录因子正向或负向调控目标基因的转录^[31]。*PITX2* 基因上编码 HD 的同源盒 (homobox, HOX) 区为 ARS 突变热点区,相关突变主要为基因内的错义或无义突变、碱基的删除或插入、剪接突变,基因内重复、*PITX2* 基因调控区异常、涉及 *PITX2* 基因的染色体异常等也是 ARS 发病的遗传因素^[32-34]。

基因内突变和基因删除(单倍体剂量不足)在 ARS 相关 *PITX2* 基因突变中很常见,提示该基因表达量在发育中至关重要,并经动物模型验证^[20,35]。而基因内突变的类型和所在位置与表型没有明确的相关性,这可能与 *PITX2* 突变后残留功能相关^[3,36];其也可能是由于突变在不同程度上改变了 *PITX2* 蛋白 DNA 结合能力、转录激活能力^[11,32,37],使得基因调控网络失去平衡。一些 *PITX2* 基因突变也可能通过影响 mRNA 剪接进而影响蛋白质各级结构,从而造成功能异常^[38]。

2.2 *FOXC1* 基因相关突变

FOXC1 基因编码的蛋白作为叉头转录因子之一,发挥调控间充质干细胞迁移、分化等作用^[19]。*FOXC1* 蛋白上的叉头结构域可与靶基因 DNA 调控区结合,而编码该重要部分的基因区是 ARS 相关错义突变的主要发生位点,其他 *FOXC1* 突变还有基因内的片段重复、删除或插入。与 *PITX2* 一样,*FOXC1* 基因表达量减少与 ARS 发病有关,但基因重复较 *PITX2* 更为常见^[4,39]。Berry 等^[40] 研究发现 *PITX2* 蛋白与 *FOXC1* 蛋白在小鼠胚胎时期眼周组织共表达;在 COS-7 细胞系中,*PITX2A* 蛋白的 HD 区与 *FOXC1* 蛋白上转录激活相关的 C-末端相互作用,进而抑制 *FOXC1* 蛋白靶基因转录激活;而 HeLa 细胞中 ARS 相关的 *PITX2* 突变可逆转这种抑制作用。Acharya 等^[41] 进一步研究发现,人小梁网 (human trabecular meshwork, HTM) 细胞中 *FOXC1* 蛋白的转录激活作用也受到 PAWR 蛋白的影响,而后者也可通过与 *PITX2* 蛋白相互作用抑制 *PITX2* 蛋白靶基因的激活,并协同 *FOXC2* 或 *FOXC1* 蛋白影响 *PITX2* 蛋白的转录活性。因此 *FOXC1* 基因剂量的异常、*PITX2* 和 *FOXC1* 蛋白转录激活能力的调控失衡可能是 ARS 发病的机制所在,而深入研究其内在调节机制、破解与表型连接的关键点或可为 ARS 治疗提供靶点。

与 *PITX2* 突变相比,*FOXC1* 突变患者的全身异常相对少见,以心脏异常和听力下降者较多,眼部表型差异不大,但青光眼发病年龄更早^[5,9,20,42]。在 HTM 细胞中,*FOXC1* 蛋白通过调控热休克蛋白家族成员 *HSPA6* 表达来发挥抗氧化应激作用,而 ARS 相关突变在一定程度上削弱该保护作用^[43]。当斑马鱼 *FOXC1* 基因敲除时出现视网膜神经节细胞层细胞变小和数量减小,这提示 *FOXC1* 与青光眼的形成及早发有关^[44]。另外 Walter 等发现 *FOXC1* 突变携带者对常规降眼压药物反应性差,认为其可能与 *FOXC1* 参与调控前列腺素信号通路、遗传变异导致 *FOXC1* 活性降低有关^[5,45]。因此联系基因型和表型的特殊性或许可为揭示 ARS 致病机制提供新思路。

2.3 其他 ARS 相关基因及染色体位点

Sibon 等^[46] 通过连锁分析和直接测序锁定含有 5 例 ARS 患者的家系致病突变为 *COL4A1* 基因错义点突变,但该家系患

者除 ARS 典型特征外,还伴有脑白质病变。另有研究报道 *COL4A1* 变异与 ASD 伴中枢神经系统异常相关,但目前对于 *COL4A1* 基因相关变异尚无诊断标准^[47-48]。*PRDM5* 是通过全外显子测序技术发现的与 ARS 相关的新基因^[49],其与 *PITX2* 同样位于 4 号染色体长臂,也同为转录因子,但由于未对该 *PRDM5* 变异进行功能研究,其致病性与 *PITX2* 相关性尚不清楚。Riise 等^[50] 通过 *PAX6* 基因荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 发现一例 ARS 患儿体内一条 11 号染色体 p13 区缺失,而 *PAX6* 基因包含其中,故认为 *PAX6* 基因是 ARS 的致病基因之一。但 Riise 等^[51] 再次对该患儿进行 FISH 和多重连接依赖式探针扩增技术均无法再次验证 11p13 区缺失,推测此前使用的 FISH 探针与该区域杂交能力差;同时发现该患儿携带已报道 *PITX2* 基因 c. 253-11A>G 突变。作为原发性先天性青光眼 (primary congenital glaucoma, PCG) 的致病基因,*CYP11B1* 基因也见于 ARS 报道,且其中多数 ARS 患者携带与 PCG 患者相同的突变^[52-53]。由于未进行相关机制研究,故无法明确 *CYP11B1* 突变是 ARS 的病因,还是仅参与 ARS 患者青光眼的发生。其他与 ARS 相关的染色体位点包括 6p25、13q14 等,但至今尚未锁定变异形式及致病基因^[54-55]。

有研究发现 *PITX2* 基因周围调控序列异常可通过影响 *PITX2* 表达而致 ARS 发生^[56]。对比包含 *FOXC1* 的染色体区段大片段删除的 ARS 病例,发现其表型的严重程度与删除片段大小相关,这提示 *FOXC1* 相邻基因可能也参与 ARS 发病^[20]。Mears 等^[54] 通过连锁分析锁定一家系的 ARS 发病与 *FOXC1* 所在的 6p25 变异有关,但并未筛查到 *FOXC1* 基因的任何异常,这提示 *FOXC1* 附近可能也存在 *FOXC1* 调控序列,进而参与 ARS 发生,但目前尚未见相关研究。即使具有相同突变的同一家系患者,疾病所累及的组织结构及严重程度也不尽相同。Hjalil 等^[18] 推测可能由于患者突变基因下游靶基因或辅助因子的某种等位基因对致病基因突变表现出敏感性差异,或突变基因内存在尚未发现的调控区域变异。随着高通量测序技术的不断发展,外显子测序及全基因组测序等二代测序技术的应用可为发现 *PITX2*、*FOXC1* 基因外其他致病遗传变异提供高效途径,进而加快推进 ARS 发病机制、表型异质性研究进程。

3 总结与展望

ARS 所具有的表型异质性以及与其他神经嵴细胞相关眼前节发育异常交集的眼部特征,为临床诊断带来一定困难,因此对于疑似 ARS 或其他神经嵴细胞相关眼前节发育异常的患者,除详尽的裂隙灯检查、青光眼排查及家族史询问外,还应结合眼部超声生物显微镜、眼前节光学相干断层扫描、活体角膜激光共聚焦显微镜等辅助检查结果以及全身系统表现。ARS 的罕见性和遗传异质性使其分子遗传学研究难度增加,联合多地区眼科医师进行眼科罕见病和发育相关眼病的共同诊疗及多中心分子遗传学合作研究,可加快推进 ARS 等眼前节发育异常疾病发病机制的研究进程,为眼相关遗传病治疗、产前诊断和遗传咨询提供重要的参考价值,推动儿童防盲治盲工作的进一步完善和发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alward WL. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130 (1) : 107–115. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00525-0.
- [2] Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1983, 81 : 736–784.
- [3] Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Clin Genet*, 2018, 93 (6) : 1123–1130. DOI: 10.1111/cge.13148.
- [4] 王琦, 刘鑫娜, 邵正波, 等. 基于外显子组测序的 Axenfeld-Rieger 综合征致病突变筛查 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (10) : 929–934. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200802-00555. Wang Q, Liu XN, Shao ZB, et al. Screening of pathogenic mutation in a family with Axenfeld-Rieger syndrome by whole exome sequencing [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, (40)10 : 929–934. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200802-00555.
- [5] Strungaru MH, Dinu I, Walter MA. Genotype-phenotype correlations in Axenfeld-Rieger malformation and glaucoma patients with FOXC1 and PITX2 mutations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (1) : 228–237. DOI: 10.1167/iov.06-0472.
- [6] Parikh RS, Parikh SR, Debashish B, et al. Unusual presentation in Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2011, 59 (4) : 312–314. DOI: 10.4103/0301-4738.82003.
- [7] Rennie CA, Chowdhury S, Khan J, et al. The prevalence and associated features of posterior embryotoxon in the general ophthalmic clinic [J]. *Eye (Lond)*, 2005, 19 (4) : 396–399. DOI: 10.1038/sj.eye.6701508.
- [8] Selvan H, Angmo D, Sharma A. The missing mesenchyme captured-Axenfeld-Rieger anomaly [J/OL]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137 (5) : e184507 [2022-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31070683>. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4507.
- [9] Souzeau E, Siggis OM, Zhou T, et al. Glaucoma spectrum and age-related prevalence of individuals with FOXC1 and PITX2 variants [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25 (7) : 839–847. DOI: 10.1038/ejhg.2017.59.
- [10] Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, et al. A review of anterior segment dysgeneses [J]. *Surv Ophthalmol*, 2006, 51 (3) : 213–231. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.02.006.
- [11] Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57 (11) : 1652–1666. DOI: 10.1007/pl00000647.
- [12] Law SK, Sami M, Piri N, et al. Asymmetric phenotype of Axenfeld-Rieger anomaly and aniridia associated with a novel PITX2 mutation [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 1231–1238.
- [13] 常新琦, 孟海林. Rieger 综合征二例 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2004, 22 (4) : 441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2004.04.048. Chang XQ, Meng HL. Two cases of Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2004, 22 (4) : 441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2004.04.048.
- [14] Song W, Hu X. The rare Axenfeld-Rieger syndrome with systemic anomalies: a case report and brief review of literature [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (33) : e7791 [2022-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816964>. DOI: 10.1097/MD.00000000000007791.
- [15] Kelberman D, Islam L, Holder SE, et al. Digenic inheritance of mutations in FOXC1 and PITX2: correlating transcription factor function and Axenfeld-Rieger disease severity [J]. *Hum Mutat*, 2011, 32 (10) : 1144–1152. DOI: 10.1002/humu.21550.
- [16] Shakrawal J, Selvan H, Sharma A, et al. Double trouble: microspherophakia with Axenfeld-Rieger anomaly [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67 (3) : 394–395. DOI: 10.4103/ijo.IJO_978_18.
- [17] Singh DV, Sharma YR, Azad RV, et al. Familial ectopia lentis with Axenfeld-Rieger anomaly [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2007, 44 (1) : 59–61. DOI: 10.3928/01913913-20070101-13.
- [18] Hjält TA, Semina EV. Current molecular understanding of Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2005, 7 (25) : 1–17. DOI: 10.1017/S1462399405010082.
- [19] Walter MA, Mirzayans F, Mears AJ, et al. Autosomal-dominant iridogoniodysgenesis and Axenfeld-Rieger syndrome are genetically distinct [J]. *Ophthalmology*, 1996, 103 (11) : 1907–1915. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30408-9.
- [20] 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 [2022-10-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560925>. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107815.
- [21] Grosso S, Farnetani MA, Berardi R, et al. Familial Axenfeld-Rieger anomaly, cardiac malformations, and sensorineural hearing loss: a provisionally unique genetic syndrome? [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111 (2) : 182–186. DOI: 10.1002/ajmg.10493.
- [22] Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, et al. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25 [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A (12) : 2925–2932. DOI: 10.1002/ajmg.a.33858.
- [23] Bekir NA, Güngör K. Atrial septal defect with interatrial aneurysm and Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78 (1) : 101–103. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001101.x.
- [24] Sadeghi-Nejad A, Senior B. Autosomal dominant transmission of isolated growth hormone deficiency in iris-dental dysplasia (Rieger's syndrome) [J]. *J Pediatr*, 1974, 85 (5) : 644–648. DOI: 10.1016/s0022-3476(74)80507-x.
- [25] Titheradge H, Togneri F, McMullan D, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: further clinical and array delineation of four unrelated patients with a 4q25 microdeletion [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A (7) : 1695–1701. DOI: 10.1002/ajmg.a.36540.
- [26] Örnek N, Öğürel R, Örnek K. Congenital hypothyroidism in Rieger syndrome [J]. *Ophthalmic Genet*, 2016, 37 (1) : 86–88. DOI: 10.3109/13816810.2014.902079.
- [27] Yalcin Cok O, Ozkose Z, Atabekoglu S, et al. Intravenous patient-controlled analgesia using remifentanyl in a child with Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Paediatr Anaesth*, 2005, 15 (2) : 162–166. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2004.01403.x.
- [28] Judisch GF, Phelps CD, Hanson J. Rieger's syndrome. A case report with a 15-year follow-up [J]. *Arch Ophthalmol*, 1979, 97 (11) : 2120–2122. DOI: 10.1001/archophth.1979.01020020438004.
- [29] D'haene B, Meire F, Claerhout I, et al. Expanding the spectrum of FOXC1 and PITX2 mutations and copy number changes in patients with anterior segment malformations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (1) : 324–333. DOI: 10.1167/iov.10-5309.
- [30] Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, et al. PITX2 and FOXC1 spectrum of mutations in ocular syndromes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20 (12) : 1224–1233. DOI: 10.1038/ejhg.2012.80.
- [31] Cox CJ, Espinoza HM, McWilliams B, et al. Differential regulation of gene expression by PITX2 isoforms [J/OL]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (28) : 25001–25010 [2022-11-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948188>. DOI: 10.1074/jbc.M201737200.
- [32] Priston M, Kozlowski K, Gill D, et al. Functional analyses of two newly identified PITX2 mutants reveal a novel molecular mechanism for Axenfeld-Rieger syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10 (16) : 1631–1638. DOI: 10.1093/hmg/10.16.1631.
- [33] Flomen RH, Vatcheva R, Gorman PA, et al. Construction and analysis of a sequence-ready map in 4q25: Rieger syndrome can be caused by haploinsufficiency of RIEG, but also by chromosome breaks approximately 90 kb upstream of this gene [J]. *Genomics*, 1998, 47 (3) : 409–413. DOI: 10.1006/geno.1997.5127.
- [34] Maldžienė Ž, Preikšaitienė E, Ignotienė S, et al. A de novo pericentric inversion in chromosome 4 associated with disruption of PITX2 and a microdeletion in 4p15.2 in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome and developmental delay [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2017, 151 (1) : 5–9. DOI: 10.1159/000456695.
- [35] Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS, et al. PITX2 deficiency and associated human disease: insights from the zebrafish model [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27 (10) : 1675–1695. DOI: 10.1093/hmg/ddy074.
- [36] Kozlowski K, Walter MA. Variation in residual PITX2 activity underlies the phenotypic spectrum of anterior segment developmental disorders



- [J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(14): 2131-2139. DOI: 10. 1093/hmg/9. 14. 2131.
- [37] Footz T, Idrees F, Acharya M, et al. Analysis of mutations of the PITX2 transcription factor found in patients with Axenfeld-Rieger syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(6): 2599-2606. DOI: 10. 1167/iovs. 08-3251.
- [38] Maciolek NL, Alward WL, Murray JC, et al. Analysis of RNA splicing defects in PITX2 mutants supports a gene dosage model of Axenfeld-Rieger syndrome [J/OL]. BMC Med Genet, 2006, 7: 59 [2022-11-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834779>. DOI: 10. 1186/1471-2350-7-59.
- [39] Chanda B, Asai-Coakwell M, Ye M, et al. A novel mechanistic spectrum underlies glaucoma-associated chromosome 6p25 copy number variation [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(22): 3446-3458. DOI: 10. 1093/hmg/ddn238.
- [40] Berry FB, Lines MA, Oas JM, et al. Functional interactions between FOXC1 and PITX2 underlie the sensitivity to FOXC1 gene dose in Axenfeld-Rieger syndrome and anterior segment dysgenesis [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(6): 905-919. DOI: 10. 1093/hmg/ddi008.
- [41] Acharya M, Huang L, Fleisch VC, et al. A complex regulatory network of transcription factors critical for ocular development and disease [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(8): 1610-1624. DOI: 10. 1093/hmg/ddr038.
- [42] Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations [J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(12): 1527-1539. DOI: 10. 1038/ejhg. 2009. 93.
- [43] Ito YA, Goping IS, Berry F, et al. Dysfunction of the stress-responsive FOXC1 transcription factor contributes to the earlier-onset glaucoma observed in Axenfeld-Rieger syndrome patients [J/OL]. Cell Death Dis, 2014, 5(2): e1069 [2022-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556684>. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 8.
- [44] Umali J, Hawkey-Noble A, French CR. Loss of foxc1 in zebrafish reduces optic nerve size and cell number in the retinal ganglion cell layer [J]. Vision Res, 2019, 156: 66-72. DOI: 10. 1016/j. visres. 2019. 01. 008.
- [45] Doucette LP, Footz T, Walter MA. FOXC1 regulates expression of prostaglandin receptors leading to an attenuated response to latanoprost [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(6): 2548-2554. DOI: 10. 1167/iovs. 17-23223.
- [46] Sibon I, Coupry I, Menegon P, et al. COL4A1 mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke [J]. Ann Neurol, 2007, 62(2): 177-184. DOI: 10. 1002/ana. 21191.
- [47] Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B. COL4A1 mutation in a neonate with intrauterine stroke and anterior segment dysgenesis [J]. Pediatr Neurol, 2017, 66: 100-103. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2016. 04. 010.
- [48] Coupry I, Sibon I, Mortemousque B, et al. Ophthalmological features associated with COL4A1 mutations [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(4): 483-489. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2010. 42.
- [49] Micheal S, Siddiqui SN, Zafar SN, et al. Whole exome sequencing identifies a heterozygous missense variant in the PRDM5 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome [J]. Neurogenetics, 2016, 17(1): 17-23. DOI: 10. 1007/s10048-015-0462-0.
- [50] Riise R, Storhaug K, Brøndum-Nielsen K. Rieger syndrome is associated with PAX6 deletion [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2001, 79(2): 201-203. DOI: 10. 1034/j. 1600-0420. 2001. 079002201. x.
- [51] Riise R, D'haene B, De Baere E, et al. Rieger syndrome is not associated with PAX6 deletion: a correction to Acta Ophthalmol Scand 2001; 79: 201-203 [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2009, 87(8): 923 [2022-11-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19764918>. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768. 2009. 01696. x.
- [52] Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger syndrome associated with congenital glaucoma and cytochrome P4501B1 gene mutations [J/OL]. Case Rep Med, 2010, 2010: 212656 [2022-11-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827438>. DOI: 10. 1155/2010/212656.
- [53] Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Pasutto F, et al. Primary congenital glaucoma and Rieger's anomaly: extended haplotypes reveal founder effects for eight distinct CYP1B1 mutations [J]. Mol Vis, 2006, 12: 523-531.
- [54] Mears AJ, Jordan T, Mirzayans F, et al. Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly [J]. Am J Hum Genet, 1998, 63(5): 1316-1328. DOI: 10. 1086/302109.
- [55] Phillips JC, del Bono EA, Haines JL, et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14 [J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(3): 613-619.
- [56] Trembath DG, Semina EV, Jones DH, et al. Analysis of two translocation breakpoints and identification of a negative regulatory element in patients with Rieger's syndrome [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(2): 82-91. DOI: 10. 1002/bdra. 10154.

(收稿日期:2023-01-17 修回日期:2023-08-10)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 $\text{ng}/\text{L} \pm 18.2 \text{ ng}/\text{L}$ ”可以表示为“(75.4 \pm 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

(本刊编辑部)