

# 《ACMG 遗传变异分类标准与指南》解读

盛迅伦

甘肃爱尔眼视光医院, 兰州 730050

Email: shengxunlun@163.com

**【摘要】** 随着高通量二代测序(NGS)技术的不断完善,其在临床的应用和研究逐渐普及,越来越多的眼科医生及医疗机构开始应用该项技术进行单基因遗传眼病的筛查及分子诊断和遗传学研究,并已逐渐成为单基因遗传眼病患者疾病诊疗过程中必不可少的检测项目,而如何专业性解读这些变异是这个环节中的关键。NGS 可检测出大量的变异数据,如果没有严格的标准将致病序列变异与人类基因组中存在的许多潜在功能变异区分开来,可能会加速出现因果关系的假阳性判断,阻碍基因诊断在临床诊疗中的应用和推广及对疾病的生物学理解。美国医学遗传学与基因组学学会编写和发布了《遗传变异分类标准与指南》,中国遗传学会遗传咨询分会组织多位遗传咨询领域专家共同编译了该指南的中文版,是帮助我们解读遗传变异的参考依据之一。本文将对该指南进行解读,以期为中国眼科医生对遗传变异的分类、致病变异的确定、临床诊断中的应用及相关遗传研究提供参考。

**【关键词】** 遗传性眼病; 遗传变异; 分类标准; 临床指南; 解读

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82060183); 爱尔眼科研究所自主研发项目(LCER1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142

**Interpretation of standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology**

Sheng Xunlun

Gansu Aier Ophthalmology and Optometry Hospital, Lanzhou 730050, China

Email: shengxunlun@163.com

**【Abstract】** Sequencing technology has evolved rapidly with the advent of high-throughput next-generation sequencing (NGS). By adopting NGS, more and more ophthalmologists and medical institutions are now performing genetic testing for molecular diagnosis and genetic research in genetic ocular disorders. Genetic testing has gradually become an indispensable test item in the diagnosis and treatment of patients with monogenetic ocular diseases and has been accompanied by new challenges in sequence interpretation due to increased complexity. As we know, NGS can detect a large number of the genetic variation data. Without strict standards to distinguish pathogenic variation from many potential functional variations in the human genome, false positive judgments of causality may be accelerated, which may hinder the application and promotion of genetic diagnosis in clinical diagnosis as well as the biological understanding of diseases. The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) has developed guidances for the interpretation of sequence variants and the Chinese Branch of Genetic Counseling has organized some experts in the field of genetic compiled the Chinese version of the ACMG Standards and Guidelines, which is one of the reference bases to help us interpret genetic variation. This article interpreted the ACMG Standards and Guidelines in order to provide reference for Chinese ophthalmologists in the classification of genetic variation, determination of pathogenic variation, application in clinical diagnosis and related genetic research.

**【Key words】** Hereditary eye disease; Genetic variation; Classification standard; Clinical guideline; Interpretation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82060183); Aier Eye Institute Independent Research and Development Project (LCER1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142

单基因遗传性眼病也称为孟德尔遗传眼病,单个病种发病率不高,但病种繁多,总体患病率很高。在人类孟德尔遗传在线数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)中以“eye”作为关键词搜索疾病表型可得到 1 544 种眼病条目(检索时间为 2022 年 11 月 23 日)。遗传性眼病具有高度遗传异质性,致病基因众多,其中仅遗传性视网膜疾病(inherited retinal disease, IRD)包含 100 多个疾病条目(病种)<sup>[1]</sup>。OMIM 收录的人类孟德尔疾病相关基因 16 888 个(截至 2022 年 11 月 23 日),其中 2 671 个 OMIM 致病基因涉及眼部异常,仅 IRD 相关 OMIM 致病基因超过 300 个<sup>[2]</sup>。二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术在不断完善,其在临床应用和研究中也逐渐普及。一个样本经过 NGS 检测后获得大量测序数据,如何从海量数据中找到与疾病发生相关的基因变异,对基因组研究结果转化为临床诊断有着重要意义<sup>[3]</sup>。目前,遗传变异的解析主要分为两大部分:(1) NGS 检测产生的原始数据上传生物信息部门,生信分析系统通过设置一系列筛选条件把变异缩小到一定范围;(2) 依据一些证据对最终筛选出的变异进行人工判断。美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)编写和发布了《遗传变异分类标准与指南》(简称《指南》)<sup>[4]</sup>;中国遗传学会遗传咨询分会于 2017 年针对该《指南》发布了《ACMG 遗传变异分类标准中文版专家共识》解读<sup>[5]</sup>。《指南》从内容上主要分为 2 个部分:第一部分主要阐述了用标准术语来描述孟德尔疾病相关的基因变异;第二部分描述了基于典型的数据类型(如人群数据、计算数据、功能数据、共分离数据)对变异进行 5 级分类的标准过程。本文就《指南》主要内容作简要解读。

## 1 基因变异的表述

### 1.1 术语

眼科医生在阅读基因检测报告及撰写遗传性眼病相关论文时,常常对术语“突变”、“多态性”及“变异”产生混淆。变异是指 DNA 序列中与参考序列不同的任何核苷酸序列改变。单核苷酸多态性是指在人群中的变异频率>1%的单个核苷酸变异,在人群中较高的发生率表明多态性是自然发生的,是中性的,通常不会导致明显的临床表型。突变(mutation)是指核苷酸序列中任何罕见的变化,通常带有致病属性<sup>[6]</sup>。虽然术语“突变”和“多态性”已被广泛使用,但由于这 2 个术语已经错误地与致病性和良性结果关联了起来,所以

往往会造成混淆。错义变异造成不同氨基酸的替代,可能导致蛋白质功能改变;如果错义变异导致编码的氨基酸化学性质与所替换的氨基酸相似,则蛋白质功能几乎没有变化。如从 AAA 变异到 AGA,导致编码的氨基酸从赖氨酸替换为精氨酸,但精氨酸与赖氨酸化学性质相似,对蛋白质功能和表型几乎没有影响,该变异可能为良性的。因此,《指南》建议使用中性词“变异”加上修饰词(致病的、可能致病的、意义不明的、可能良性的和良性的)替代上述 2 个术语。虽然,“可能的”这一术语具有广泛的适用性,但对其定义没有量化。术语“可能致病的”和“可能良性的”用来说明一个具有大于 90% 的概率引起致病或者良性的变异。应当指出的是,遗传性眼病具有高度异质性,目前没有数据能将大多数变异量化性地归于上述 5 个变异类别之一。随着研究的不断深入,更多基因变异的表型谱被界定,能够建立实验和统计方法来客观地赋予变异的致病可信度,并且采用更严格的方法来定义临床专业人员所期望达到的可信度,从而能更完整地诠释这些术语及可能性,标准化基因与疾病的联系。

### 1.2 变异的表述

变异的表述有标准的格式,蛋白以前缀(p.)+参考序列氨基酸+位置编号+改变后的氨基酸表示,如 p. Trp52Ala。其中氨基酸以三字母表示(因单字母容易和碱基混淆,故不建议以单字母表示);建议用“Ter”或“\*”表示氨基酸翻译终止,如 p. Asn26Ter 或 p. Asn26\* ;“X”用来表示未指定或未知氨基酸,不用来表示翻译终止。

## 2 变异解读所需证据

ACMG 基于典型的数据类型对变异进行 5 级分类,为准确进行变异解读提供统一的规范指南。ACMG 对序列变异进行的临床解读,不仅涵盖生信程序预测,还有更多其他因素与证据,包括:人群变异频率,病例对照变异频率的差异、文献报道数据、变异类型特异的证据、表型-基因型共分离、新发变异和基因功能研究等。

### 2.1 基因变异解读常用数据库

目前人类基因组中有大量变异不断被发现,且已被多种数据库收录。当对检测到的基因变异进行致病性分析及分类时,可在已有的数据库及发表的文献中寻找有价值的参考信息。

**2.1.1 人群数据库** 对检测到的基因变异进行致病性评估时,需要获取变异在人群中的发生频率。人群数据库提供某变异在大规模人群中发生频率的相关信

息。常用的人群数据库包括:(1) ExAC 数据库(Exome Aggregation Consortium, <http://exac.broadinstitute.org/>) 变异信息是通过对 61 486 个独立个体进行全外显子测序获得。(2) Exome Variant Server(<http://evs.gs.washington.edu/EVS>) 变异信息是通过对欧洲和非洲裔几个大规模人群的全外显子测序获得。(3) 千人基因组数据库(1000 Genomes Project, <http://browser.1000genomes.org>) 包含来自 26 个种群的 2 504 个个体的数据,所有样本都有外显子测序数据。(4) dbSNP 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) 包含人类单核苷酸变异、微卫星、小片段插入和缺失、种群频率、分子检测结果及基因组 RefSeq 定位信息。(5) dbVar 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>) 由多种来源获得的基因结构变异(通常 >50 bp)信息组成。前 4 个数据库主要用于查询点突变在正常人群中发生的频率,最后一个数据库主要用于查询拷贝数变异在正常人群中发生的频率。

**2.1.2 疾病数据库** 对于检测到的变异,需要在疾病数据库中查询是否是已知变异,以及对其致病性的评估。常用的疾病数据库包括:(1) ClinVar 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) 收录已确定变异的临床意义及变异与临床表型关系的数据,致力于建立基因、变异与疾病的临床相关性知识库。(2) 人类基因突变数据库(<http://www.hgmd.org>) 收集引起人类遗传疾病或与人类遗传疾病相关的核基因突变信息;应用该数据库可以简单、快速确认实验得到的某种变异是否已被发现,是否是导致人类遗传疾病的原因,获得某个特定基因或疾病的致病突变谱。(3) 人类孟德尔遗传在线数据库(<http://www.omim.org>) 是人类基因和遗传表型全面、权威的数据库;包含疾病信息(疾病的发现,与疾病相关的基因、临床特征、遗传方式等的详细描述)、基因信息(基因定位、与基因相关的表型、基因功能、研究进展等的详细描述),可以通过临床特征、表型和基因型来搜索对应的信息。OMIM 数据库持续更新,是用来查询特定致病基因相关临床表型的较为可靠的数据库<sup>[7]</sup>。

## 2.2 病例对照数据

遗传性眼病多为罕见病,极罕见变异的病例对照研究可能无统计学意义。对于之前在多个具有相同表型的患者中观察到且在对照中未观察到的变异,可根据患者人数划分相应的证据等级。值得注意的是,该情况下作为强致病证据的前提条件是 ESP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库中正常对照人群未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点)。

## 2.3 变异类型特异的证据

有的证据只适用于特定的变异类型。基因变异导致疾病的致病机制主要包括:功能获得(toxic gain-of-function, GOF)、显性负性效应(dominant negative)及功能丧失(loss of function, LOF)。特定类型的变异包括:(1) 无功能变异 包括无义突变、移码突变、经典剪接位点 $\pm 1$ 或 2 点突变、起始密码子变异、单个或多个外显子缺失等,这些变异为截断变异,可导致蛋白长度变短,进而影响蛋白结构,致病机制多为 LOF,是极强致病性变异证据;(2) 错义变异 错义变异可通过改变氨基酸的水平或破坏剪接位点改变 DNA 的序列来发挥作用;当某些错义变异的致病机制是影响剪接位点改变引起 LOF 时,可作为不同强度的强致病证据。

当将这类变异归类为致病时,需谨慎考虑以下原则:(1) 3' 末端的功能缺失变异需谨慎解读 截断变异通常会启动体内的无义介导的 mRNA 降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)机制,造成蛋白表达量减少<sup>[8]</sup>。但当所预测变异产生的终止密码子出现在最后一个外显子或者倒数第二个外显子的最后 50 个碱基对时,可能不会触发 NMD,发生 NMD 逃逸,那么这个蛋白很可能会表达,其致病机制可能为 GOF。在致病性评估时要分析所预测的截短蛋白的长度及变异对蛋白质功能的影响程度。未经功能分析这些变异的致病性无法进行判定。(2) 剪接位点变异需谨慎解读 因外显子剪切位点的供体/受体位点改变或产生了新的剪切位点,从而可能导致外显子丢失、缩短,也可能使内含子序列变成外显子部分。剪切位点变异可能被预测为无功能变异,但其造成的影响需要通过 RNA 或蛋白质功能分析确认。

## 2.4 预测证据

近年来,在众多数学模型及计算机软件的支持下,以基因变异致病性预测为主的基因组分析得以逐步发展。《指南》中列举了 25 款基于不同算法的基因变异致病性预测软件。主要为变异有害预测和核苷酸保守性预测。每种工具使用的算法可能存在差异,但都会包含序列变异在核苷酸及氨基酸水平上作用影响的判断,包括变异对主要转录本、可变转录本、其他基因组元件影响作用的确认,也包括对蛋白质潜在影响作用的判定。

变异有害预测的工具主要分为 2 类:一类可以预测错义变异是否会破坏蛋白质的功能或结构;另一类可以预测是否影响剪接。预测算法在精确医学中有很大的潜力,特别是在外显子组测序结果中的应用,有助于诊断罕见的、难以分类的或令人困惑的疑似遗传性眼病。

绝大多数编码变异是罕见的,可用的功能数据也有限。基于证据的信息可用性有限是使用预测算法的主要理由。在确定个体基因变异的影响方面,预测算法显然不能超过基于证据的数据。然而,其允许眼科临床工作者基于目前的知识推断未知或不确定表现型的基因或变异。软件预测结果是变异评级的重要依据,如果多种方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响,可作为致病性证据。需要注意的是软件分析结果只是预测,不建议仅使用这些预测结果作为唯一证据来源进行临床判断。

### 2.5 共分离分析

家系遗传共分离是评估致病变异的必要条件。遗传学共分离原则是指在 1 个家系里,患者和非患者在致病变异位置上的基因型应该不一样。在致病基因上,患者应该是致病方式携带,而非患者应该非致病方式携带。对于外显率为 100% 的常染色体显性 (autosomal dominant, AD) 遗传病,其致病变异的遗传学共分离特点是:凡患者以及与患者有相似轻微表型的家庭成员,均应视为疾病性状外显,基因型也一般呈现为杂合携带,无表型者均应为不携带杂合变异的野生型。对于存在不完全外显率的 AD 遗传病,其致病变异的遗传学共分离特点是:凡患者以及与患者有相似轻微表型的家庭成员,均视为疾病性状外显,基因型也一般呈现为杂合携带,但有些无表型者也可能携带致病的杂合变异。对于常染色体隐性 (autosomal recessive, AR) 遗传病,其致病变异的遗传学共分离特点是:患者均携带复合杂合或纯合变异;凡无表型者,均携带杂合变异。这种在 1 个家系里,相同表型和基因型的连锁绑定以及不同表型和基因型的明确区分,被称为遗传学共分离。凡是缺少家系共分离分析的遗传病检测,都是不严谨的。

### 2.6 新发变异

新发变异 (*de novo variation*) 是指父母本身没有变异,一般来自精卵结合或受精卵发育过程中的自发变异。比如在患儿某个 AD 遗传病的基因上发现一杂合变异,如果其父母均不患病且均不携带这个变异,那就可以确认为该变异为新发变异。当将 1 个新发变异归类为强的致病证据时,需注意患者的家族史符合新发变异特征,例如,显性遗传病患者的父母均未患病也未携带变异,但相继生育 2 例具有相同临床表型并携带相同致病变异的患儿,不符合 AD 及新发变异的遗传方式,推测该家系中基因变异来源可能是由于父母为生殖细胞嵌合的携带者。但在独生子女家庭中,生殖细胞嵌合的存在不明显,例如在独生子患儿 *COL2A1*

基因上检测到 1 个杂合移码变异 p. Pro554fs, 其父母均未检测到该变异,通常认为该变异为新发变异,但在遗传咨询时要考虑生殖细胞嵌合可能。

### 2.7 基因功能研究

功能实验研究是一种研究变异致病性的非常强大的工具,可从分子水平、细胞水平、器官水平及动物水平提供不同强度的基因致病性验证证据。对于发现的与某种疾病相关的新基因或已知致病基因的新变异,可采用功能学实验补充遗传学和生物信息学分析。例如,可通过构建新致病基因不同变异位点的质粒,对其变异蛋白表达量、细胞内定位、蛋白结构及功能进行分析;采用小干扰 RNA 干扰建立新致病基因功能失活的细胞模型,观察细胞内的生物学变化;在 mRNA 水平上,检测新致病基因在小鼠视网膜组织中的表达情况;构建动物模型,研究新致病基因功能失活对动物视网膜组织发育的影响,证实该基因突变的危害<sup>[9-11]</sup>。体内、体外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异,且功能实验经验证是有效的,具有重复性与稳定性,可作为强致病证据。

## 3 序列变异的解读原则

人类孟德尔遗传性疾病序列变异解析原则主要包括:5 级分类原则、4 级分类原则和序列变异致病性证据累加作用原则。

### 3.1 5 级分类原则

《指南》建议根据基因组序列变异类型、数据库信息等将序列变异分为 5 级,即致病的、可能致病的、意义不明的、可能良性的和良性的。在解读致病性变异和可疑致病性变异时,还应当适时地考虑到外显率、表现度,甚至还需要考虑到致病机制。同一个致病基因的不同变异可能具有不同的外显率和表现度,在基因检测结果的临床解释中要考虑到。尤其是当家系中存在携带变异而没有临床表型的家庭成员时,对于外显率较低或者是极低的变异,应尽量在临床分析报告中叙述相关信息。即使根据《指南》可以将此类变异分类为“致病性变异”,也推荐使用“外显率较低的致病性变异位点”、“外显率极低的致病性变异位点”或者“患病风险相关的基因变异”对此类变异进行描述。

### 3.2 4 级分类原则

《指南》制定了致病变异分级标准,根据序列变异类型、数据库信息等将致病性变异证据分为 4 级,即非常强 (PVS1)、强 (PS1~4)、中等 (PM1~6) 或辅助证据 (PP1~5)。如检测出的变异为无功能变异,因无转录产物或由无义变异引起的转录子降解,导致基因产物

完全缺失而基因功能受损,这类变异为非常强的致病性证据。当某个变异经体内、体外功能实验明确会导致基因功能受损,即为强的致病性证据。如果检测到的变异在 ESP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未发现(或为隐性遗传病中极低频位点),表明该变异在人群中的发生率极低,为中等的致病性证据。如果检测到的变异与疾病在家系中共分离,为辅助致病性证据。

### 3.3 序列变异致病性证据累加作用原则

致病性变异证据中的数字只是作为有助于参考的分类标注,不具有任何意义。每个类别中的数字不表示分类的任何差异,仅用来标记以帮助指代不同的规则。对于检测到的变异,可以基于观察到的证据来选择分级标准。在实际应用中解读所需的证据主要来源于 4 个方面:人群数据、文献报道数据、变异类型特异的证据、预测证据。将各类型的证据逐条分析,最后根据《指南》中的评分规则把一个个标准组合起来进而从 5 级系统中选择 1 个分类。即通过致病性证据累加作用以判断序列变异是致病的、可能致病的、可能良性或良性的,若不符合上述标准或致病性证据与良性证据相互矛盾,则判断为意义不明。

## 4 谨慎使用基因检测报告

规范的基因检测报告提供了对检测到的变异的分析,包括通过专业数据库和生信预测软件对变异进行注释和筛选。对序列变异数据的解读,其规则参考《指南》、ClinGen 序列变异解读专家组陆续发布的一系列通用建议和细则以及针对特定基因和疾病的解读指南,进行进一步的细化解读。尽管上述判定步骤和分类标准十分具体,但在使用基因检测报告进行基因诊断和遗传咨询过程中仍需结合实际谨慎判定。

### 4.1 检测结果阴性

当基因检测报告提示本次检测未发现与受检者临床表型高度相关且符合遗传致病模式的致病/可能致病变异,不能作为否定该遗传性疾病诊断的证据。例如 1 例临床表现为典型的视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 的 20 岁男性患者,全基因组外显子测序检测报告为“阴性”,未检出与受检者临床表型相关或部分相关的基因变异,也未检出与受检者临床表型相关或部分相关的拷贝数变异,其检测结果阴性的可能原因有:(1)检测方法存在局限性,如 NGS 不能

检测基因组结构变异(如易位、倒位等)和大片段插入变异、基因调节区或深度内含子区域的变异、动态突变及复杂重组等特殊类型变异。该检测方法无法完全覆盖基因组高重复区域、高富含 GC 区域、复杂结构区域或假基因区域。(2)该报告对基因与疾病的相关性判定依赖现有的临床表型、文献报道和数据库,受科学发展的阶段性限制,RP 仍有未被发现的致病基因。(3)该报告对变异致病性的判定依赖现有的文献报道、数据库及生物信息学软件预测,受科学发展的阶段性限制,一些致病性尚不明确的变异未列入报告。因此,即使基因报告检测结果为阴性,仍建议以医生诊断、其他临床检测和家族史为准,进行针对于临床症状的干预和遗传咨询;如临床高度怀疑某一基因或者某种遗传病,但检测结果为阴性,可考虑其他更有针对性的检测方法。

### 4.2 意义不明变异

意义不明变异是指基于目前医学进展和变异分类证据,该变异的致病性尚不明确。ACMG 建议不宜将意义不明变异用于临床决策,需结合临床进行评估。此类变异主要包括以下 2 种情况:(1)目前没有报道或数据库收录,或者研究较少,支持致病或支持良性的证据不充分;(2)目前支持致病和支持良性的证据均存在。结合临床表型的分析,意义不明变异分类可能会发生改变。例如,对 1 例临床表型为黄斑变性的受检者进行全外显子组测序,发现受检者携带 *PROM1* 基因上的 1 个纯合错义变异 c. 1363G>C; p. G455R,一代测序验证结果显示变异遗传自其父母。该变异尚无文献报道,参照《指南》,其为意义不明变异,分类依据见表 1。

已知 *PROM1* 基因异常可导致 ARRP41 型 (OMIM# 612095)、AD Stargardt 病 4 型 (OMIM#603786)、AD 或 AR 视锥视杆细胞营养不良 (OMIM#612657)。面对这样的检测报告,医生需结合受检者的临床症状、家族史以及其他检查结果进一步确定上述变异与临床表型的相关性。如果进一步的视网膜影像学和功能学检查结果明确受检者为视锥视杆细胞营养不良,为支持证据(变异携带者的表型高度符合某种单基因遗传疾病),经序列变异的解读原则和指南评估,该变异应分类为可能致病的变异。

表 1 一变异 (*PROM1*:NM\_006017.3:exon13:c1363G>C;p. G455R) 的分类

ACMG 证据	证据描述	参考文献	分类结果
PM2 Supporting	该变异为罕见变异,gnomAD 数据库普通东亚人群频率未收录	/	
PP3	多种生物软件预测该变异会对基因或基因产物产生有害影响	/	意义不明
PM3 Supporting	本次检测中该变异为纯合子,遗传自受检者父母	/	

## 5 展望

高通量 NGS 的出现,加速了罕见基因变异的发现,但目前许多变异与孟德尔遗传病的关系尚不明确。在临床工作中发现疑似遗传性眼病的患者时,可运用 NGS 技术得到基因变异位点,但却难以直接判断该基因变异位点的致病性及其与临床表型之间的关联。《指南》的制定有助于标准化基因变异与疾病的联系,促进对孟德尔遗传病相关基因变异进行适当的分类。NGS 技术在人类孟德尔遗传性疾病分子诊断和遗传学研究中的应用,仍有许多亟待解决的问题。尤其是目前的序列变异解析并非完美,所报道的变异分类并非完全确定,变异分类基于临床数据和经验。随着基因组学数据的不断增加,在现有指南基础上,通过不同领域专家共同协作以建立更加精准的“基因-疾病”解读指南是未来的发展方向。随着 NGS 技术的发展和数据分析软件的完善,检测和分析变异的能力必将逐步提高,可以帮助人们不断加深对人类遗传变异所产生的效应的理解。同时,精准医疗计划的不断开展,也将为 NGS 技术积累更多翔实、可靠的临床信息和基因组学数据,为其更好地应用于人类孟德尔遗传性眼病分子诊断和预防干预提供有力保证。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities [J]. Clin Exp Optom, 2021, 104(4): 444-454. DOI: 10.1080/08164622.2021.1880863.
- [2] Singleton AB. Exome sequencing: a transformative technology [J].

Lancet Neurol, 2011, 10(10): 942-946. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70196-X.

- [3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [4] 王秋菊,沈亦平,邬玲仟,等.遗传变异分类标准与指南[J].中国科学:生命科学,2017,47(6):668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- Wang QJ, Shen YP, Wu LQ, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants [J]. Scientia Sinica (Vita), 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- [5] den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update [J]. Hum Mutat, 2016, 37(6): 564-569. DOI: 10.1002/humu.22981.
- [6] McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM [J]. Am J Hum Genet, 2007, 80(4): 588-604. DOI: 10.1086/514346.
- [7] Nicholson P, Yepiskoposyan H, Metze S, et al. Nonsense-mediated mRNA decay in human cells: mechanistic insights, functions beyond quality control and the double-life of NMD factors [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(5): 677-700. DOI: 10.1007/s00018-009-0177-1.
- [8] MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease [J]. Nature, 2014, 508(7497): 469-476. DOI: 10.1038/nature13127.
- [9] Li H, Yuan S, Minegishi Y, et al. Novel mutations in malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase provoke autosomal recessive optic neuropathy [J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(3): 444-458. DOI: 10.1093/hmg/ddz311.
- [10] Zhang S, Zhang F, Wang J, et al. Novel compound heterozygous variations in *MPDZ* gene caused isolated bilateral macular coloboma in a Chinese family [J/OL]. Cells, 2022, 11(22): 3602 [2023-04-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36429029>. DOI: 10.3390/cells11223602.

(收稿日期:2023-06-09 修回日期:2023-08-13)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

## 本刊对稿件的学术要求

文稿须有较高的学术价值,具有创新性、科学性、导向性和实用性。文稿要求资料翔实、实事求是、立论新颖、方法学正确、论据充分、图表恰当、结果客观、结论可靠、论述严谨、符合逻辑、层次清晰、数据准确、语句通顺。

(本刊编辑部)