

中国汉族先天性视网膜劈裂症一家系临床及分子遗传学分析

王婷婷¹ 朱益华² 范梦杰² 罗小玲³ 张林燕⁴ 张达人¹ 丁小燕⁴ 刘旭阳^{1,3}

¹厦门大学附属厦门眼科中心, 厦门 361000; ²福建医科大学附属第一医院眼科, 福州 350004;

³深圳市人民医院眼科 暨南大学第二临床学院, 深圳 518040; ⁴中山大学附属中山眼科中心, 广州 510060

通信作者: 刘旭阳, Email: xliu1213@126.com; 丁小燕, Email: dingxiaoyan@gzoc.com

【摘要】 目的 研究先天性视网膜劈裂症(XLRS)一家系的临床表型及分子遗传学特点,并确定相关基因突变。方法 采用家系调查研究,收集2021年8月在厦门大学附属厦门眼科中心就诊的汉族XLRS一家系,对其临床特征及系谱进行分析。所有患者及变异位点携带者均接受全面的病史采集和眼科常规检查,包括视力、非接触式眼压计、裂隙灯显微镜、直接检眼镜及光学相干断层扫描检查;先证者和部分患者接受医学验光、眼底照相或广角眼底照相、视网膜电图检查。采集该家系成员外周静脉血标本,并对先证者样本行全外显子组测序(WES)分析。针对WES筛选突变位点,通过Sanger测序对家系成员的其他患者及正常人进行扩大验证。采用CADD、FATHMM等生物信息学工具分析变异位点致病性。结果 该XLRS家系共3代8人,符合XLRS临床诊断者共3例,均为男性,先证者母亲为相关基因携带者,表型正常者5人。家系中无近亲结婚史,且为隔代发病,符合X连锁隐性遗传方式。所有患者均无全身病史和其他异常表现,眼部病变共同特征为自幼双眼视力差,先证者及其胞弟表现为黄斑区劈裂呈轮辐状,先证者外公表现为视网膜神经纤维层萎缩。遗传学分析发现,该家系中所有患者均存在已知的RS1基因上的1个半合子变异c.214G>C;p.Glu72Gln,先证者母亲在该位点为杂合变异,其余表型正常成员在该位点为野生型。经生物信息学分析,预测该位点为有害变异,很可能致病。结论 RS1基因c.214G>C;p.Glu72Gln半合子变异,可能为该XLRS家系所有患者的致病变异,均表现为轻型XLRS。

【关键词】 视网膜劈裂症; 家系; RS1基因; 基因型; 表型; 遗传学分析

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070963); 福建省自然科学基金项目(2023J011579、2023J011580)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00523

Clinical and molecular genetic study of a Chinese Han family with X-linked retinoschisis

Wang Tingting¹, Zhu Yihua², Fan Mengjie², Luo Xiaoling³, Zhang Linyan⁴, Zhang Daren¹, Ding Xiaoyan⁴, Liu Xuyang^{1,3}

¹Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, China; ²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; ³Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518040, China; ⁴Zhongshan Ophthalmic Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding authors: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com; Ding Xiaoyan, Email: dingxiaoyan@gzoc.com

【Abstract】 Objective To study the clinical phenotype and molecular genetic characteristics of a Chinese Han family with X-linked retinoschisis (XLRS), and to determine the associated gene variations. **Methods** A pedigree investigation was performed. The clinical characteristics and pedigree analysis of a Han Chinese family line with XLRS was conducted in August 2021 at the Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University. All patients and the carriers underwent comprehensive medical history collection and routine ophthalmological examinations, including visual acuity, non-contact tonometer, slit lamp microscope, direct ophthalmoscope, and optical coherence tomography.

The proband and some patients underwent medical optometry, fundus photography or wide-angle fundus photography, and electroretinogram examination. Peripheral venous blood samples were collected from the family members, and whole exome sequencing (WES) analysis was performed on the proband samples. For variants screened by WES, the expanded verification in other patients and normal persons in the family was carried out by Sanger sequencing. Multiple bioinformatic tools were used to analyze the pathogenicity of variants. This study protocol was approved by the Ethics Committee of Xiamen Eye Center of Xiamen University (No. XMYKZX-KY-2021-012). Written informed consent forms were obtained from each subject or guardian of minors. CADD, FATHMM and other bioinformatics tools were used to analyze the pathogenicity of the variation sites. **Results** The Han XLRs pedigree consisted of 8 individuals in 3 generations. Out of the 3 cases diagnosed with XLRs based on clinical evaluation, all were male. The mother of the proband was a carrier of related genes. There were 5 persons with normal phenotypes. There was no history of consanguineous marriages within the family, and the disease was shown to be intergenerational, which is consistent with the recessive inheritance of the X chromosome. None of the patients had a history of systemic disease or any other abnormal manifestations. The prevailing feature of ophthalmopathy was poor binocular vision since childhood. The proband and his younger brother had spoke split in the macula, and their grandfather showed atrophy of retinal nerve fibers. Genetic analysis revealed a hemizygous variation c. 214G>C; p. Glu72Gln in the *RS1* gene in all the patients in this family. The proband's mother was heterozygous at this site, and all other phenotypically normal family members exhibited wild type at this site. This variant was predicted to be a deleterious variation and likely to cause disease based on bioinformatics analysis. **Conclusions** The proband and patients in this Han Chinese family have the known c. 214G>C; p. Glu72Gln hemizygous variation of the *RS1* gene and exhibit mild XLRs, which was consistent with the recessive inheritance of X chromosome.

[Key words] X-linked retinoschisis; Pedigree; *RS1* gene; Genotype; Phenotype; Genetic analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070963); Fujian Science Foundation (2023J011579, 2023J011580)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00523

先天性视网膜劈裂症, 又称 X 连锁遗传性视网膜劈裂症 (X-linked retinoschisis, XLRs), 是一种罕见的遗传性致盲眼病, 主要为 X 连锁隐性遗传, 极少部分病例为常染色体隐性遗传, 患者几乎为男性, 女性一般为致病基因携带者, 发病率为 1/5 000 ~ 1/25 000^[1]。该病为视网膜神经上皮层的层间分离, 可发生于视网膜后极部和周边部, 主要在黄斑中心凹和颞下象限。XLRs 临床表现主要为自幼视力下降, 可伴有斜视、眼球震颤等表现, 眼底可见视网膜劈裂呈轮辐状改变, 可出现玻璃体出血、视网膜脱离、黄斑裂孔等并发症, 预后不良^[1]。XLRs 的发病机制尚不清楚, 目前比较认可的机制主要有 Müller 细胞缺陷学说、视网膜血管异常学说、玻璃体异常学说^[2]。分子遗传学研究表明该病的致病基因是位于 X 染色体上的 *RS1* 基因, 包含 6 个外显子, 编码一段由 224 个氨基酸组成的蛋白。国内外报道的 *RS1* 基因突变位点超过 200 个, 大部分是位于 4~6 外显子的错义突变, 其他类型突变包括无义突变、剪接突变和移码突变^[3-5]。本研究发现的变异位点国内仅 2 位研究者报道, 且无临床表型及基因型的详细描述, 而国外尚无报道。本研究对 XLRs 一家

系的临床表型及基因型进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法, 收集 2021 年 8 月于厦门大学附属厦门眼科中心就诊的汉族 XLRs 一家系共 3 代 8 人。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经厦门大学附属厦门眼科中心伦理委员会批准 (批文号: XMYKZX-KY-2021-012), 所有受检者或未成年人的监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 全身检查及眼部检查 详细询问受检者病史。全身检查包括口面部、骨骼、关节、肌肉及听力检查。眼部检查包括裸眼视力、医学验光、最佳矫正视力、非接触式眼压计 (TX-20 型, 日本佳能公司)、裂隙灯显微镜、直接检眼镜、彩色眼底照相 (Visucam 524, 德国蔡司公司)、广角眼底照相 (英国欧堡公司)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 仪 (Cirrus HD-OCT 5000, 德国蔡司公司)、视网膜电图 (electroretinogram, ERG) (美国 LKC 公司)。

1.2.2 全外显子组测序分析及基因变异筛选 采用 Haplo Painter 软件绘制家系图, 并进行系谱分析。采集先证者 10 ml 外周血及家系成员 2 ml 外周血分于乙二胺四乙酸抗凝管中, 按 DNA 提取试剂盒(福建佰孟医学科技有限公司)说明书方法提取基因组 DNA, 通过琼脂糖凝胶电泳及 NanoDrop 2000 紫外分光光度仪(美国 Thermo Fisher 公司)检测 DNA 浓度及纯度后进行基因组建库。采用快速 DNA 酶切文库构建试剂盒[纳昂达(南京)生物科技有限公司]进行酶切打断、末端修复、磷酸化以及加 polyA, 片段两端分别连接接头制备 DNA 文库。将文库与带有生物素标记的探针进行液相杂交, 使用磁珠将全外显子区域进行捕获并富集, 经 PCR 线性扩增后进行文库质检, 取合格样本使用 DNBSEQ-T7 测序平台(深圳华大智造科技股份有限公司)进行高通量测序。

采用 Chromas 软件(technelysium 平台)识别基因组单核苷酸变异(single nucleotide variants, SNV)和插入缺失(Insertion-deletion, InDel)变异; 通过与 dbSNP(v141)、1000 Genomes 等数据库进行比对, 过滤掉常见 SNV 和 InDel 变异后, 筛选得到的变异用于下一步扩大验证。

1.2.3 家系基因变异位点 Sanger 测序验证及致病性分析 采用 Premier 5.0 设计候选变异位点引物。分别对家系内其他患者及正常人的基因组 DNA 各个候选变异位点所在的上下游区域进行 PCR 扩增。(正向引物序列: 5'-GCCTTGTTTGCAGTCCACGA-3'; 反向引物序列: 5'-TCACTGTGCACCTCTTGGTTT-3')。将扩增 PCR 产物纯化后, 使用 ABL3730XL 型 DNA 测序仪(美国 ABL 公司)进行 Sanger 测序, 并根据突变人群出现频率、家系内基因型和表型是否共分离及 CADD、FATHMM、REVEL、SIFT、PROVEAN、LRT、Polyphen2HDiv、Polyphen 2HVar 生物信息学分析工具进行致病性分析。

2 结果

2.1 XLRS 家系的遗传方式及特点

该汉族 XLRS 家系共 3 代 8 人, 家系中无近亲结婚史, 其中符合 XLRS 临床诊断的患者共 3 例, 均为男性, 且为隔代发病, 另有 1 例女性相关基因携带者为先证者母亲, 表型正常者 5 人, 其中 1 人已去世。因此该家系符合 X 连锁隐性遗传方式(图 1)。

2.2 XLRS 家系患者及携带者临床表现

家系中所有成员均无全身性病变。先证者(Ⅲ1), 10 岁, 男, 自幼视力下降, 右眼视力数指/

30 cm, 矫正视力 -4.50 DS → 0.05, 左眼视力 0.05, 矫正视力 -3.75 DS/-0.75 DC × 20 → 0.25; 眼压右眼 10.1 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 13.0 mmHg; 双眼角膜透明, 前房中深, 虹膜纹理清, 瞳孔圆, 晶状体透明。广角眼底照相示双眼黄斑区劈裂呈现轮辐状外观, 周边部视网膜皱褶(图 2)。OCT 示双眼黄斑区视网膜呈囊样扩张改变, 其囊腔中被垂直的桥状组织所分割, 无炎症渗出性改变, 右眼较左眼明显(图 2)。ERG 示暗适应状态下, 视杆细胞振幅重度降低, 潜伏期延长; 明适应状态下, 视锥细胞振幅重度降低, 潜伏期延长。

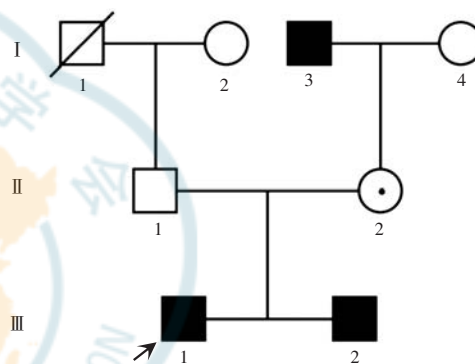


图 1 XLRS 家系图 ■: 患病男性; □: 正常男性; ○: 正常女性; ◎: 女性携带者; ↗: 先证者; ⚔: 已故男性

Figure 1 Pedigree of the XLRS family ■: affected male; □: normal male; ○: normal female; ◎: female carrier; ↗: proband; ⚔: dead male

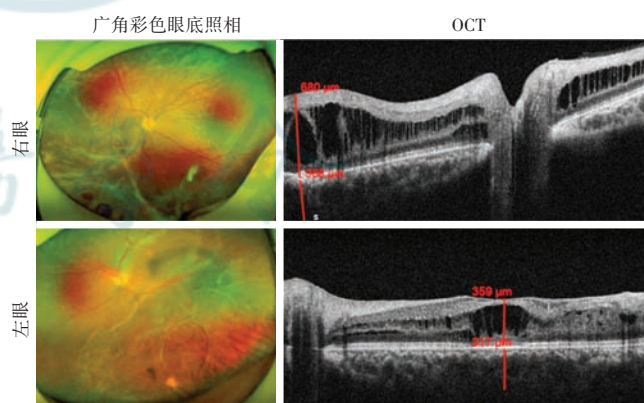


图 2 先证者Ⅲ1 广角彩色眼底照相及 OCT 图 广角眼底照相示双眼黄斑区劈裂呈轮辐状外观; OCT 示双眼黄斑区囊样扩张 OCT: 光学相干断层扫描

Figure 2 Wide angle fundus photographs and OCT images of the proband III-1 Wide angle fundus photographs showed the split of the macular in both eyes. OCT showed cystic dilatation of the macular in both eyes. OCT: optical coherence tomography

先证者胞弟(Ⅲ2), 7 岁, 与先证者有类似眼部表现。右眼视力 0.06, 矫正视力 -4.25 DS/-0.50 DC ×

85° → 0.2, 左眼视力 0.08, 矫正视力 -2.25 DS/-1.00 DC × 90° → 0.3; 眼压右眼 14.1 mmHg, 左眼 10.0 mmHg; 双眼角膜透明, 前房中深, 虹膜纹理清, 瞳孔圆, 晶状体透明。彩色眼底照相示双眼黄斑区劈裂, 隐约呈现轮辐状外观(图3)。OCT 示双眼黄斑区视网膜呈现囊样扩张改变, 其囊腔中被垂直的桥状组织所分割, 无炎症渗出性改变(图3)。

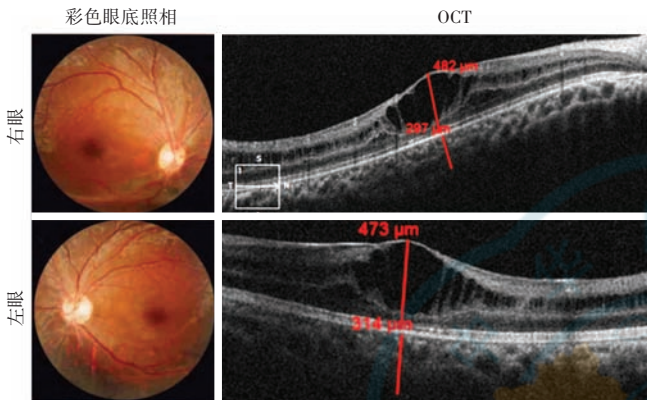


图3 先证者胞弟III2 彩色眼底照相及 OCT 图 彩色眼底照相示双眼黄斑区劈裂呈轮辐状外观;OCT 示双眼黄斑区囊样扩张 OCT: 光学相干断层扫描

Figure 3 Fundus photographs and OCT images of male patient III2 Fundus photographs showed the split of the macula in both eyes. OCT showed cystic dilatation of the macula in both eyes OCT: optical coherence tomography

先证者外公(I3), 71岁, 右眼自幼盲, 曾于外院行左眼白内障手术。视力右眼无光感, 左眼 0.04; 眼压右眼 14.0 mmHg, 左眼 13.0 mmHg。双眼角膜透明, 前房中深, 虹膜纹理清, 瞳孔圆; 右眼晶状体混浊, 眼底无法窥入, 左眼人工晶状体位正, 晶状体后囊膜混浊。OCT 示左眼黄斑中心凹变平, 各层界限不清, 视网膜神经纤维层萎缩。

先证者母亲(II2), 33岁。双眼视力 1.0; 双眼角膜透明, 前房中深, 虹膜纹理清, 瞳孔圆, 晶状体透明, 眼底视网膜平伏。OCT 示双眼视网膜各层界限清, 视网膜厚度正常(图4)。

2.3 基因测序及致病性分析

通过高通量目标区域捕获测序和 Sanger 测序发现, 该家系患者均存在 *RS1* 基因上 1 个已知的半合子变异 c. 214G > C; p. Glu72Gln, 与疾病共分离。先证者母亲为相关基因携带者, 该位

点为杂合变异, 家系中其余正常成员该位点为野生型(图5)。该变异人群频率低于 0.01, 经生物信息学分析, CADD、FATHMM、SIFT、PROVEAN 均预测有害; Polyphen2HDiv、Polyphen 2HVar 预测很可能致病; REVEL 预测得分为 0.931。

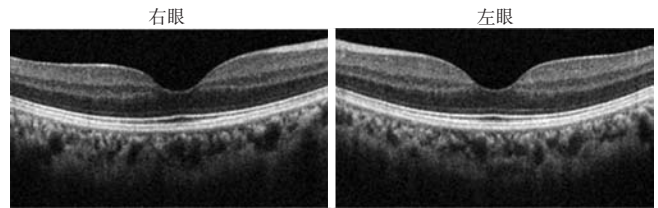


图4 先证者母亲II2 双眼 OCT 图 双眼视网膜各层界限清晰

Figure 4 OCT image of both eyes of female carrier II2 The retinal layers had clear boundaries in both eyes

3 讨论

XLRS 临床表现为黄斑部呈放射状的细小视网膜皱褶和囊样扩张改变, 视网膜劈裂可以分为中层和外层劈裂, 其中中层劈裂可单独存在, 而外层劈裂总是伴随中层劈裂^[6-8]。当液化的玻璃体通过视网膜劈裂部位进入视网膜下腔时, 容易出现视网膜脱离; 当视网膜血管长入玻璃体腔时, 容易出现玻璃体积血, 造成更严重的视力下降。此外, 患者还可能出现眼球震颤、斜视、黄斑裂孔、新生血管性青光眼等并发症, 对视力造成威胁^[9-10]。

临床上, 相关的眼科辅助检查对 XLRS 的诊断和治疗显得尤为重要。彩色眼底照相可观察到视网膜劈裂呈轮辐状外观, 而周边部视网膜劈裂表现可能不明显。OCT 可快速获得视网膜神经纤维层的高分辨率横截面图像。XLRS 患者的 OCT 检查显示黄斑中心凹劈裂主要发生在内核层, 偶尔发生在外核层/外丛状层, 很少发生在神经纤维层, OCT 表现为黄斑区及周边视网膜呈囊样扩张改变, 囊腔中被垂直的桥状组织分割^[11]。文献报道 XLRS 患者 ERG 显示 b 波下降、a

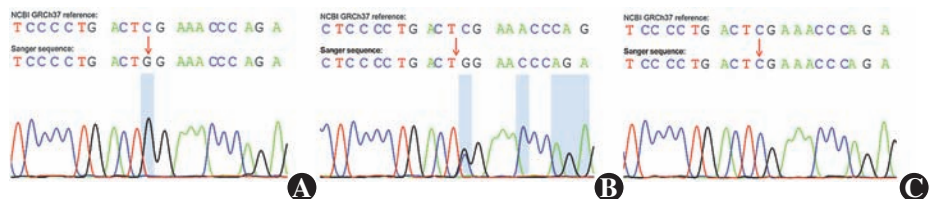


图5 XLRS 家系 *RS1* 基因 Sanger 测序结果 A: 该家系患者为 *RS1* 基因半合子变异 c. 214G>C B: 女性携带者(II2) 该位点为杂合变异 C: 家系正常成员该位点为野生型

Figure 5 Sanger sequencing of *RS1* gene in the XLRS family A: A hemizygous variant c. 214G>C in *RS1* gene was detected in the patients B: A heterozygous variant c. 214G>C in *RS1* gene was detected in the female carrier (II2) C: Wild type c. 214G>C in *RS1* gene was detected in the remaining normal members

波不变, b/a 波振幅值下降^[12]。荧光素眼底血管造影显示患者黄斑部在动脉期表现为不规则的点状强荧光, 部分密集呈点状或块状, 晚期形态无显著改变^[12]。

本研究家系的特征为患者皆为男性、隔代遗传, 符合 X 连锁隐性遗传模式。先证者及其胞弟、外公自幼视力差, 其中先证者及其胞弟表现为明显的黄斑区囊样扩张改变, 囊腔中可见垂直的桥状组织, 劈裂发生于神经纤维层、内核层, 与文献报道一致^[13-14]; 先证者外公视网膜神经纤维层萎缩。先证者母亲为 *RS1* 基因变异的携带者, 眼底未见明显异常, 双眼视力 1.0, 与文献报道女性携带者通常具有正常的视网膜功能相一致^[7, 15-16]。也有研究显示, 因父母近亲结婚导致纯合子变异的 XLRS 女性患者可出现相应眼底症状^[17-18]。

XLRS 的致病基因为 *RS1* 基因, 视网膜 RS1 蛋白盘状结构域内的致病突变将破坏光感受器细胞、双极细胞和 Müller 细胞间的黏附和信号传递, 影响视网膜结构的完整性, 导致疾病的发生^[19-20]。石慧等^[21]发现 *RS1* 基因 c. 625C>T; p. Arg209Cys 位点突变的 XLRS 患者表现为黄斑多个囊样改变区, 视网膜神经上皮层分离, 中间多条桥状视网膜组织连接, 分割成多个囊样低反光区。蔡博等^[10]对 XLRS 家系进行基因型和表型分析, 发现 *RS1* 基因 c. 668G>A; p. C223Y 位点及 c. 618G>A; p. W206X 位点突变的患者均表现为双眼黄斑囊腔隆起, 近黄斑旁小囊腔减少, 囊壁变薄, 外界膜、肌样体带和椭圆体带破坏, 外显子 1 缺失的患者表现为双眼黄斑囊腔隆起, 近黄斑旁见多个小囊腔。但 Yi 等^[22]发现同样为 *RS1* 基因 c. 668G>A; p. C223Y 突变的患者表现为黄斑区和周边视网膜劈裂, 伴视网膜裂孔, 说明该突变位点的 XLRS 患者临床表型具有异质性。也有研究者认为 XLRS 表型与基因型之间目前尚未明确对应关系, 除了 *RS1* 基因突变, 可能还存在其他基因调控或环境影响因素^[23]。

马翔等^[12]比较轻型 XLRS (仅表现为黄斑中心凹劈裂, 病情稳定) 和重型 XLRS (黄斑中心凹劈裂合并周边部视网膜劈裂或伴玻璃体积血、视网膜脱离等并发症) 的基因突变类型, 发现外显子 1 突变 (L9CfsX20 移码突变及 IVS1+2T→C 内含子 1 剪切位点突变) 的 XLRS 患者表现为重型 XLRS, 可能是由于 *RS1* 基因上游缺失与外显子 1~3 突变阻止或破坏了功能性 mRNA 的合成与信号传递, 导致 RS1 蛋白缺失或无功能, 因此外显子 1~3 突变常导致严重的 XLRS。外显子 4 的 Arg102Gln 突变, 外显子 5 的 Asp145His 突变, 外显子 6 的 Arg209His 突变、Arg213G1 突变和 Arg213Gln

突变也表现为重型 XLRS, 但外显子 6 的 Arg209His 突变家系内存在轻型 XLRS 患者, 说明基因的其他作用参与了疾病的严重程度。外显子 5 的 Arg156Gly 和 Trp163X 突变、外显子 4 的 Ser73Pro 突变、外显子 6 的 Arg200Cys 和 Cys 223Arg 突变均表现为轻型 XLRS; 但 Hayashi 等^[24]报道外显子 4 的 Ser73Pro 突变可导致重型 XLRS, 说明相同的基因突变在不同家系患者间的临床表型可能存在差异。

本研究家系中患者仅表现为黄斑区轮辐状劈裂, 周边部视网膜皱褶, 为轻型 XLRS; *RS1* 基因变异位点为外显子 4 的 c. 214G>C; p. Glu72Gln 突变, 该变异导致 *RS1* 基因第 214 位碱基 G 被替换为 C, 导致第 72 号氨基酸由谷氨酸变成谷氨酰胺, 该区域编码 RS1 蛋白的盘状结构域。截至目前, 只有 2 位中国研究者报道 3 个病例^[25-26]; 尚未见国外研究者报道该变异位点, 推测该变异位点可能有种族遗传特异性。俞萍等^[25]在 2001 年报道了 1 个 XLRS 家系和 1 个散发 XLRS 病例, 但缺少相关临床特征描述。Chen 等^[26]发现 1 例 *RS1* 基因 c. 214G>C; p. Glu72Gln 突变患者 23 岁发病, 双眼黄斑萎缩、周边部视网膜劈裂、色素沉着。而本研究中先证者及其胞弟无视网膜色素沉着, 可能与患者年龄较小有关。

XLRS 需与其他眼病相鉴别。Norrie 病与 *ND* 基因突变相关, 患者常在出生或婴儿时期出现完全的视网膜脱离、白瞳症, 全身可能出现听力障碍、智力低下。Goldmann-Favre 综合征为隐性遗传, 与 *NR2E3* 基因变异相关; 临床表现为中央或周边部视网膜劈裂、视网膜色素上皮细胞变性、玻璃体变性, 荧光素眼底血管造影可见低荧光素渗漏, ERG 显示 a 波和 b 波振幅均下降。Stickler 综合征为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传, 致病基因为 *COL2A1*、*COL11A2* 等, 是一种多器官受累的胶原结缔组织病, 主要累及眼部、口面部、内耳、骨骼及关节, 眼部表现包括先天性近视、白内障、青光眼、视网膜脱离、脉络膜视网膜萎缩、视网膜裂孔^[27-28]。

目前尚缺少明确可治愈 XLRS 的方法, 对出现 XLRS 并发症的患者可进行对症治疗, 伴有玻璃体出血、视网膜脱离的患者行激光或手术治疗。有研究者提出局部 2% 多佐胺滴眼液点眼可改善患者视力, 但疗效不明确^[29-31]。因此, 指导患者、携带者通过分子生物学实验方法进行科学的遗传咨询、产前诊断, 可以有效避免患儿的出生, 降低 XLRS 发病率。

综上, 本研究通过家系调查和眼科检查确定了 *RS1* 基因 c. 214G>C; p. Glu72Gln 半合子变异与 XLRS

发病相关,所发现的变异位点国外尚未见报道,国内仅对 1 例 XLRS 患者的临床表型进行描述。本研究结果为 XLRS 临床表型及基因变异位点相关性提供了更多的数据,对指导疾病诊断和防治具有一定意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢厦门大学附属厦门眼科中心黄星星主治医师参与数据收集

作者贡献声明 王婷婷:参与数据收集和分析、论文撰写及修改;刘旭阳、丁小燕:参与研究设计、论文修改和定稿;朱益华、范梦杰、罗小玲、张林燕、张达人:参与数据收集和分析、临床与遗传学研究

参考文献

- [1] Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(3): 195-212. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.12.002.
- [2] Mooy CM, Van Den Born LI, Baarsma S, et al. Hereditary X-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Müller cells[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(7): 979-984.
- [3] Bowles K, Cukras C, Turriff A, et al. X-linked retinoschisis: RS1 mutation severity and age affect the ERG phenotype in a cohort of 68 affected male subjects[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9250-9256. DOI: 10.1167/iovs.11-8115.
- [4] Vincent A, Robson AG, Neveu MM, et al. A phenotype-genotype correlation study of X-linked retinoschisis[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(7): 1454-1464. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.008.
- [5] D'Souza L, Cukras C, Antolik C, et al. Characterization of novel RS1 exonic deletions in juvenile X-linked retinoschisis[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 2209-2216.
- [6] Haas J. Ueber das Vorkommen von Veränderungen der retina und choroidea[J]. *Arch. Augenheilkd*, 1898, 37: 343-348.
- [7] Hu QR, Huang LZ, Chen XL, et al. Genetic analysis and clinical features of X-linked retinoschisis in Chinese patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44060 [2022-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272453>. DOI: 10.1038/srep44060.
- [8] 姜春晖, 王文吉, 王玲, 等. 光学相干断层扫描对黄斑部视网膜劈裂的观察[J]. *中华实验眼科杂志*, 2008, 26(6): 433-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.06.014.
Jiang CH, Wang WJ, Wang L, et al. Optic coherence tomography study of macular retinoschisis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2008, 26(6): 433-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.06.014.
- [9] Huang L, Sun L, Wang Z, et al. Clinical manifestation and genetic analysis in Chinese early onset X-linked retinoschisis[J/OL]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1421 [2022-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33460243>. DOI: 10.1002/mgg3.1421.
- [10] 蔡博, 刘洋, 朴顺玉, 等. RS1 基因突变的 X 连锁视网膜劈裂症家系基因型和表型分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(4): 322-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn115985-20190711-00307.
Cai B, Liu Y, Piao SY, et al. A phenotype-genotype study of X-linked retinoschisis in RS1 mutations[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(4): 322-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn115985-20190711-00307.
- [11] Yu J, Ni Y, Keane PA, et al. Foveomacular schisis in juvenile X-linked retinoschisis: an optical coherence tomography study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(6): 973-978. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.031.
- [12] 马翔, 黎晓新, 赵贵阳. 先天性视网膜劈裂症基因突变型与临床表型的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(4): 367-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.019.
Ma X, Li XX, Zhao GY. Association of clinical features of X linked juvenile retinoschisis with new mutations in XLRS1 gene in Chinese families[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(4): 367-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.019.
- [13] Li X, Ma X, Tao Y. Clinical features of X linked juvenile retinoschisis in Chinese families associated with novel mutations in the RS1 gene[J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 804-812.
- [14] Gao FJ, Dong JH, Wang DD, et al. Comprehensive analysis of genetic and clinical characteristics of 30 patients with X-linked juvenile retinoschisis in China[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(4): e470-e479 [2022-12-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33124204>. DOI: 10.1111/aos.14642.
- [15] Rodríguez FJ, Rodríguez A, Mendoza-Londoño R, et al. X-linked retinoschisis in three females from the same family: a phenotype-genotype correlation[J]. *Retina*, 2005, 25(1): 69-74. DOI: 10.1097/00006982-200501000-00010.
- [16] Saldana M, Thompson J, Monk E, et al. X-linked retinoschisis in a female with a heterozygous RS1 missense mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(6): 608-609. DOI: 10.1002/ajmg.a.31568.
- [17] Ali A, Feroze AH, Rizvi ZH, et al. Consanguineous marriage resulting in homozygous occurrence of X-linked retinoschisis in girls[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(4): 767-769. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00448-3.
- [18] Staffieri SE, Rose L, Chang A, et al. Clinical and molecular characterization of females affected by X-linked retinoschisis[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(7): 643-647. DOI: 10.1111/ceo.12541.
- [19] Xiao S, Sun W, Xiao X, et al. Clinical and genetic features of retinoschisis in 120 families with RS1 mutations[J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(3): 367-372. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319668.
- [20] Hahn LC, van Schooneveld MJ, Wesseling NL, et al. X-Linked retinoschisis: novel clinical observations and genetic spectrum in 340 patients[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(2): 191-202. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.09.021.
- [21] 石慧, 李涛, 李斌. 先天性视网膜劈裂症的 RS1 基因分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2010, 28(7): 646-649. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.07.019.
Shi H, Li T, Li B. Diagnosis and analysis of RS1 gene mutation in X-linked juvenile retinoschisis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2010, 28(7): 646-649. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.07.019.
- [22] Yi J, Li S, Jia X, et al. Novel RS1 mutations associated with X-linked juvenile retinoschisis[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 644-648. DOI: 10.3892/ijmm.2012.882.
- [23] 冶卓, 纪艳丽. X 连锁遗传性视网膜劈裂症的分子遗传学与治疗研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(1): 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.01.024.
Ye Z, Ji YL. Recent progress in molecular genetics and therapy for X-linked juvenile retinoschisis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(1): 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.01.024.
- [24] Hayashi T, Omoto S, Takeuchi T, et al. Four Japanese male patients with juvenile retinoschisis: only three have mutations in the RS1 gene[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(5): 788-798. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.06.031.
- [25] 俞萍, 李继承, 李瑞峰, 等. 先天性视网膜劈裂症基因突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(2): 88-91. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2001.02.002.
Yu P, Li JC, Li RF, et al. Identification of mutation of the X-linked juvenile retinoschisis gene[J]. *Chin J Med Genet*, 2001, 18(2): 88-91. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2001.02.002.
- [26] Chen C, Xie Y, Sun T, et al. Clinical findings and RS1 genotype in 90

- Chinese families with X-linked retinoschisis [J]. Mol Vis, 2020, 26 : 291-298.
- [27] 黄星星, 刘果, 高茹心, 等. — Stickler 综合征家系的临床特征及分子遗传学分析[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021, 23 (3) : 215-221. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20200607-00244.
- Huang XX, Liu G, Gao RX, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of a family with Stickler syndrome [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2021, 23 (3) : 215-221. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20200607-00244.
- [28] 李凤荣, 周崎, 李惠, 等. I 型 Stickler 综合征家系临床和基因突变研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30 (10) : 941-944. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 10. 020.
- Li FR, Zhou Q, Li H, et al. Clinical and genetic research in a Chinese family with Stickler syndrome type 1 [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30 (10) : 941-944. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 10. 020.
- [29] Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128 (2) : 190-197. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2009. 398.
- [30] Khandhadia S, Trump D, Menon G, et al. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype [J]. Eye (Lond), 2011, 25 (7) : 922-928. DOI: 10. 1038/eye. 2011. 91.
- [31] Coussa RG, Kapusta MA. Treatment of cystic cavities in X-linked juvenile retinoschisis: the first sequential cross-over treatment regimen with dorzolamide [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2017, 8 : 1-3. DOI: 10. 1016/j. ajoc. 2017. 07. 008.

(收稿日期: 2023-01-20 修回日期: 2023-07-28)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要, 包括目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions) 4 个要素, 摘要应能够回答以下问题: (1) 为什么进行这项研究。(2) 主要用什么方法进行研究。(3) 获得什么主要结果。(4) 通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标, 获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现, 包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果, 须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论, 避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述, 不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应, 但为了对外交流的需要, 可以略详细。英文摘要应包括论文文题 (正体) 及全部作者姓名 (汉语拼音, 姓在前, 首字母大写, 名在后, 首字母大写, 双字连写。如: Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称 (汉语拼音)、邮政编码及国家名称 (全部为斜体)。请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址, 如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要, 摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号, 以“临床试验注册 (Trial registration)”为标题, 提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿: 登录中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书 (中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)