

- [3] Jonas JB, Ang M, Cho P, et al. IMI prevention of myopia and its progression[J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(5) : 6 [2023-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909032/>. DOI: 10.1167/iovs.62.5.6.
- [4] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(5) : 5 [2023-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909033/>. DOI: 10.1167/iovs.62.5.5.
- [5] Boote C, Sigal IA, Grytz R, et al. Scleral structure and biomechanics [J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2020, 74 : 100773 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412277/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100773.
- [6] Yang J, Ouyang X, Fu H, et al. Advances in biomedical study of the myopia-related signaling pathways and mechanisms [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2022, 145 : 112472 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861634/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112472.
- [7] Zhao F, Zhang D, Zhou Q, et al. Scleral HIF-1 $\alpha$  is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis [J/OL]. EBioMedicine, 2020, 57 : 102878 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652319/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102878.
- [8] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(30) : E7091-E7100 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987045/>. DOI: 10.1073/pnas.1721443115.
- [9] Ansari MA, Khan FB, Safdari HA, et al. Prospective therapeutic potential of Tanshinone II A: an updated overview [J/OL]. Pharmacol Res, 2021, 164 : 105364 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285229/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105364.
- [10] Han JY, Li Q, Ma ZZ, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2017, 177 : 146-173. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.005.
- [11] Chen X, Yu J, Zhong B, et al. Pharmacological activities of dihydrotanshinone I, a natural product from *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J/OL]. Pharmacol Res, 2019, 145 : 104254 [2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054311/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104254.
- [12] Li J, Mi C, Ma J, et al. Dihydrotanshinone I inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. Chem Biol Interact, 2015, 240 : 48-58. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.08.006.
- [13] Yu Q, Zhou JB. Scleral remodeling in myopia development [J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(3) : 510-514. DOI: 10.18240/ijo.2022.03.21.
- [14] Li Z, Wang W, Liu R, et al. Choroidal thickness predicts progression of myopic maculopathy in high myopes: a 2-year longitudinal study [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(12) : 1744-1750. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316866.
- [15] Ren Y, Yang X, Luo Z, et al. HIF-1 $\alpha$  aggravates pathologic myopia through the miR-150-5p/LAMA4/p38 MAPK signaling axis [J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(4) : 1065-1074. DOI: 10.1007/s11010-021-04305-z.
- [16] Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted [J]. Physiol Rev, 2007, 87(1) : 69-98. DOI: 10.1152/physrev.00022.2006.
- [17] Zhao F, Zhou Q, Reinach PS, et al. Cause and effect relationship between changes in scleral matrix metalloproteinase-2 expression and myopia development in mice [J]. Am J Pathol, 2018, 188(8) : 1754-1767. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.04.011.
- [18] Chen Z, Xiao K, Long Q. Intraperitoneal injection of MCC950 inhibits the progression of myopia in form-deprivation myopic mice [J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21) : 15839 [2023-12-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958819/>. DOI: 10.3390/ijms242115839.
- [19] Li Y, Zhang Y, Zhang P, et al. Genetic susceptibility to high myopia in Han Chinese population [J]. Open Life Sci, 2022, 17(1) : 512-516. DOI: 10.1515/biol-2022-0055.
- [20] Zhang L, Chen C, Duanmu J, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1 $\alpha$  nuclear translocation [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65 : 429-437. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.035.
- [21] 曾迎新, 金明. 生长因子在高度近视中的作用研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(6) : 539-542. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200512-00334.
- Zi YX, Jin M. The role of growth factors in high myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(6) : 539-542. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200512-00334.
- [22] Wu D, Xu J, Jiao W, et al. Suppression of macrophage activation by sodium Danshensu via HIF-1 $\alpha$ /STAT3/NLRP3 pathway ameliorated collagen-induced arthritis in mice [J/OL]. Molecules, 2023, 28(4) : 1551 [2023-12-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36838542/>. DOI: 10.3390/molecules28041551.
- [23] Wang Y, Duo D, Yan Y, et al. Extract of *Salvia przewalskii* repair tissue damage in chronic hypoxia maybe through the RhoA-ROCK signalling pathway [J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(3) : 432-439. DOI: 10.1248/bpb.b19-00775.

(收稿日期:2023-12-09 修回日期:2024-02-29)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

## 常染色体隐性遗传 Weill-Marchesan 综合征 1 例

唐玉容<sup>1</sup> 陈茂盛<sup>2</sup> 刘旭阳<sup>3</sup> 贺翔鸽<sup>2</sup><sup>1</sup>重庆南坪爱尔眼科医院,重庆 400020; <sup>2</sup>重庆爱尔眼科医院,重庆 400020; <sup>3</sup>深圳市人民医院眼科,深圳 518020

通信作者:贺翔鸽,Email:hexiangge2011@126.com

## Autosomal recessive Weill-Marchesan syndrome: a case report

Tang Yurong<sup>1</sup>, Chen Maosheng<sup>2</sup>, Liu Xuyang<sup>3</sup>, He Xiangge<sup>2</sup><sup>1</sup>Chongqing Nanping Aier Eye Hospital, Chongqing 400020, China; <sup>2</sup>Chongqing Aier Hospital, Chongqing 400020, China;<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Shenzhen Municipal People's Hospital, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: He Xiangge, Email: hexiangge2011@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00524

患者,男,17岁,汉族,因在当地医院体检发现双眼眼压升高,于2021年2月23日至重庆爱尔眼科医院就诊。既往史:患者双眼近视6年,且度数进行性加深;余全身各系统无特殊病

史。否认家族中有类似疾病及其他遗传性疾病史;父母系近亲结婚(表兄妹)。患者一般体格检查:身高158cm,体质量55kg;手指、脚趾及关节均无异常。眼部专科检查:(1)视力

右眼裸眼视力数指/50 cm, 矫正后视力-19.00 DS/-0.50 DC×90°→0.5<sup>-</sup>; 左眼裸眼视力数指/50 cm, 矫正后视力-21.00 DS/-0.75 DC×30°→0.2<sup>-</sup>。(2) 眼压 右眼眼压 39 mmHg, 左眼 41 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。使用降眼压药物后, 右眼眼压 20.7 mmHg, 左眼 16.2 mmHg。(3) 裂隙灯显微镜检查 双眼结膜轻度混合充血; 双眼角膜透明; 双眼中央前房深约 2 CT, 周边前房深约 1/3 CT; 双眼虹膜震颤; 双眼均瞳孔圆, 直径约为 3.0 mm, 对光反射存在; 双眼晶状体透明(图 1A)。扩瞳后双眼晶状体近球形, 均可见整个晶状体赤道部及 360°悬韧带, 右眼晶状体直径 7.6 mm, 左眼 7.8 mm(图 1B)。(4) 眼底检查 双眼视盘色淡红, 右眼 C/D 约为 0.4, 左眼约为 0.7。(5) 前房角镜检查 静态下双眼各象限均关闭; 动态下右眼上方及下方 N2, 余 N4, 左眼鼻侧 N2, 下方 N3, 余 N4。(6) 超声生物显微镜检查 双眼前房浅, 右眼前房中轴深度为 1.68 mm, 左眼为 2.03 mm; 双眼周边房角关闭, 悬韧带细长过伸, 睫状体似发育不良(图 2)。(7) 光学生物测量仪(IOL-Master 700)检查 眼轴右眼 23.95 mm, 左眼 24.38 mm; 前房深度右眼 1.92 mm, 左眼 2.28 mm; 晶状体厚度右眼 4.43 mm, 左眼 4.55 mm; 角膜直径右眼 12.6 mm, 左眼 12.7 mm。(8) 角膜内皮镜检查 角膜厚度右眼 527 μm, 左眼 518 μm; 角膜内皮细胞计数右眼 2 766 个/mm<sup>2</sup>, 左眼 2 603 个/mm<sup>2</sup>;(9) 中心 24°视野检查 右眼鼻侧视野缺损伴阶梯, 左眼管状视野(图 3);(10) 视盘光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查 视网膜神经纤维层厚度右眼 67 μm, 左眼 56 μm。全身血液生化检查无异常, 胸部 X 线及心电图检查无明显异常。临床诊断: 双眼球形晶状体; 继发性青光眼。双眼先后行飞秒激光辅助下白内障超声乳化摘除+三瓣式人工晶状体巩膜悬吊+房角分离术;

人工晶状体右眼预留-1.76 D, 左眼预留-0.73 D; 术中 OCT 监测下见晶状体悬韧带异常, 晶状体呈球形(图 4)。术后 1 周内发生双眼一过性眼压升高, 临时采用布林佐胺噻吗洛尔滴眼液降眼压治疗。术后 5 个月随访观察, 患者右眼眼压 13 mmHg, 左眼 12 mmHg; 最佳矫正视力右眼 0.9, 左眼 0.7; 双眼前房深度均正常, 人工晶状体居中性良好。

基于患者高度近视、球形晶状体、悬韧带松弛等临床症状, 以及父母近亲结婚的家族史, 高度怀疑其患有 Weill-Marchesani 综合征(Weill-Marchesani syndrome, WMS)。诊疗过程符合《赫尔辛基宣言》, 在征求患者及其家属知情同意并签字后, 采用全外显子组测序技术对患者及其父亲的外周血样进行目的基因测序(患者母亲及胞兄因路途遥远未送检)。测序结果发现, 在先证者 *ADAMTS17*(NM\_139057) 基因上检测到纯合突变 c.2427G>A(p.Trp809<sup>\*</sup>), 第 2 427 位核苷酸 G 突变为 A, 导致提前产生 1 个终止密码子, 使肽链合成在第 809 位氨基酸处提前终止, 导致蛋白质缩短, 可能会影响蛋白质的功能, 从而影响微纤维丝组装, 导致该患者悬韧带等表现异常。其父亲携带该位点杂合突变(图 5, 6)。ACMG 评级为 PVS1+PM2, 为疑似致病性变异。该变异位于第 17 外显子, 为无义突变, 功能缺失是其致病机制评为 PVS1。该变异在 ExAC、gnomAD 等数据库中的人群频率为 0。在 ClinVar 数据库和人类基因突变数据库(human gene mutation database, HGMD)中尚未收录, 评为 PM2。

讨论: WMS 又名短指-球形晶状体综合征, 是一种罕见的常染色体遗传性结缔组织病, 其遗传模式分为常染色体隐性和常染色体显性遗传。WMS 的临床特征包括身材矮小、短指、关节僵硬和特征性眼部异常, 包括小球型晶状体、晶状体异位、高度近视和青光眼, 少数患者可出现心血管异常<sup>[1]</sup>。目前, 研究发现与

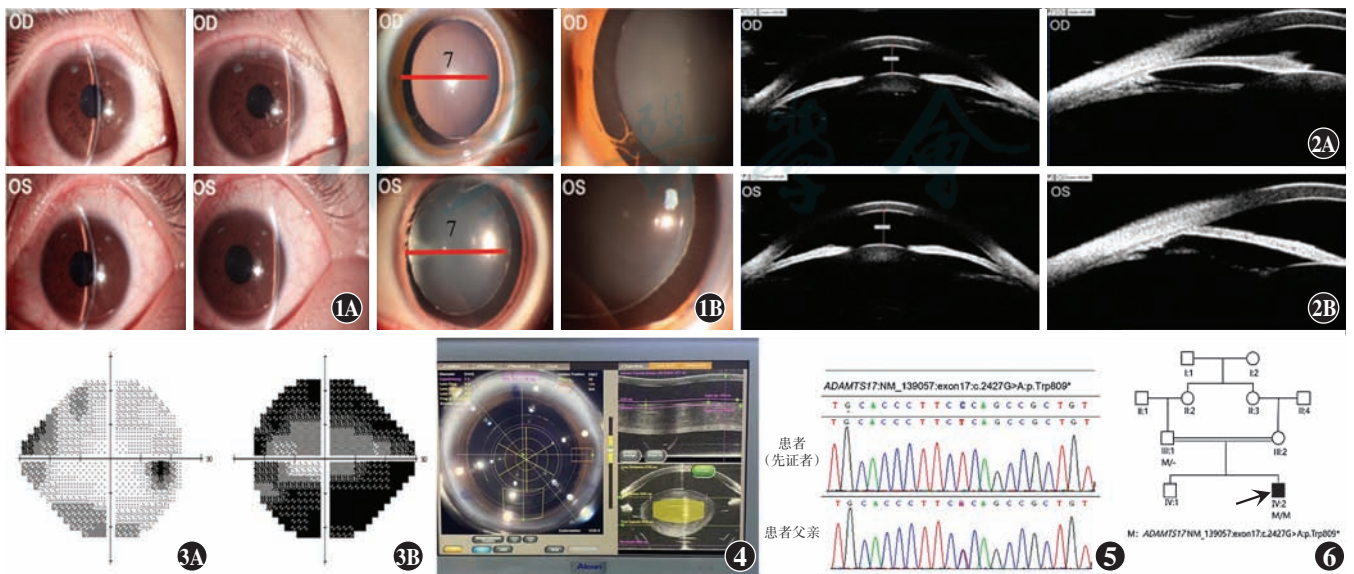


图 1 双眼裂隙灯显微镜图像 A: 中央前房深约 2 CT, 周边前房深约 1/3 CT, 虹膜纹理清晰, 晶状体呈球形 B: 扩瞳后可见 360°晶状体赤道部, 双眼晶状体直径小, 悬韧带稀疏。右眼晶状体直径 7.6 mm, 左眼 7.8 mm OD: 右眼; OS: 左眼 图 2 双眼超声生物显微镜图像 A: 右眼浅前房, 前房中轴深度 1.68 mm; 周边房角关闭, 悬韧带细长过伸 B: 左眼浅前房, 前房中轴深度 2.03 mm; 周边房角关闭, 悬韧带细长过伸 OD: 右眼; OS: 左眼 图 3 双眼中心 24°视野图像 A: 右眼鼻侧视野缺损伴阶梯 B: 左眼管状视野 图 4 左眼术中 OCT 图像 晶状体似球形, 悬韧带异常 图 5 该家系基因测序分析结果 患者为 *ADAMTS17*(NM\_139057) 基因纯合突变 [c.2427G>A(p.Trp809<sup>\*</sup>)], 其父亲在相同位点为杂合突变 图 6 该家系家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; □: 男性携带者; ↗: 先证者; —: 近亲结婚

WMS 相关的致病基因包括 *ADAMTS10*、*ADAMTS17*、*LTBP2* 和 *FBN1*。其中, *ADAMTS17* 纯合突变可使患者仅表现出某些 WMS 的主要临床症状, 包括身材矮小、悬韧带异常及晶状体异位<sup>[2]</sup>。目前国内报告的病例尚不多见, 明确基因诊断的病例鲜见。

本例患者身高 158 cm, 低于同龄青少年标准<sup>[3]</sup>, 四肢指趾及心血管系统均未见异常。*ADAMTS17* 基因位于第 15 号染色体, 经常在与人类身高相关的全基因组关联研究中被发现, 文献报道明显的家族性身材矮小可能与 *ADAMTS17* 基因缺陷有关<sup>[2]</sup>。本例患者父母为近亲结婚, 祖母和外祖母是亲姐妹。患者在该位点的纯合突变对表型的影响主要是眼部及身高。患者父亲眼部检查正常, 基因测序验证该位点发生了相同的突变, 但为杂合。该突变在人类孟德尔遗传数据库中收录为常染色体隐性遗传。

ADAMTS 蛋白酶家族属于锌金属内肽酶, 其大部分底物是细胞外基质成分<sup>[4]</sup>。*ADAMTS17* 是 ADAMTS 家族成员之一, 其在眼部均高表达, 尤其是在晶状体赤道部和小梁区域<sup>[5]</sup>。*ADAMTS17* 基因突变会导致晶状体异位, 主要原因是晶状体悬韧带稳定性发生变化, 悬韧带可固定晶状体位置, 并参与睫状肌收缩调节晶状体形态变化的过程<sup>[6]</sup>。研究还发现, *ADAMTS17* 在胚胎时期能促进原纤维蛋白 FBN-2 分泌且可阻止微纤丝过早完成组装, 进而确保了悬韧带微纤丝的稳定性<sup>[7]</sup>。临床上, WMS 患者多合并闭角型青光眼, 主要是由于球形或脱位的晶状体与虹膜的接触面增加, 瞳孔阻滞, 故引起眼压升高, 常被误诊为高度近视、原发性闭角型青光眼<sup>[8]</sup>。本例患者眼部主要临床表现为进行性发展的高度近视, 瞳孔阻滞、继发性闭角型青光眼。检查发现晶状体直径小、呈球形前凸、悬韧带细长松弛, 近视程度与眼轴长度不匹配。结合患者父母系近亲结婚, 基因测序发现本例患者存在的 *ADAMTS17* 基因纯合突变 c. 2427G>A, 明确诊断为 WMS。

根据 WMS 眼部病变的病程, 治疗方法相对多样化和个体化, 主要包括药物治疗、手术治疗和基因治疗。针对瞳孔阻滞房角关闭的保守治疗十分复杂, 原因是瞳孔阻滞时使用缩瞳剂反而会使眼压升高。虽然扩瞳剂能使眼压下降, 但会加重晶状体脱位, 甚至脱入前房的风险<sup>[9]</sup>。晶状体摘除联合人工晶状体悬吊术可有效解决晶状体异常引起的屈光不正、缓解因晶状体原因引起的瞳孔阻滞, 从而彻底解除继发性青光眼的继发因素。本例患者年轻、用眼需求高、悬韧带松弛不稳定、部分房角粘连, 已有视神经视野损害; 多项眼科检查结果具备晶状体手术指征。但是, 患者囊袋小、晶状体悬韧带异常且呈进行性加重趋势, 超声乳化、晶状体囊袋内植入、放囊袋张力环都会加重悬韧带的损伤, 甚至远期囊袋内晶状体不稳定有落入玻璃体腔的危险。故选择飞秒激光, 增加了撕囊的安全性和成功率, 且与手工撕囊比较其完整性和抗张性更有优势; 尽量保留完整的囊袋, 其作为生理屏障可以隔绝眼前后节炎性物质交通, 降低术后视网膜脱离与黄斑水肿的发生率。选择 CT ASPHINA 603P 非恒定像差非球面的“双非”人工晶状体(德国蔡司公司), 可减低偏中心和倾斜的敏感度, 其 3 个方形、宽基底的袢减低了瞳孔嵌顿的风险。采用经巩膜固定的三点人工晶状体

悬吊, 将晶状体悬吊于囊袋前, 形成稳定的三角平面, 可减少人工晶状体倾斜的发生。术中联合房角分离术以降低眼压。间隔 1 周分别对患者双眼实行手术, 患者双眼术后 1 周均出现一过性眼压升高, 加用布林佐胺噻吗洛尔滴眼液后眼压恢复正常。术后 10 个月随访, 右眼裸眼视力 0.5, 矫正 -2.50 DS→0.8, 左眼裸眼视力 0.5, 矫正 -1.00 DS-1.00 DC×165°→0.7; 日常生活和学习无需配戴眼镜。

综上, WMS 是较罕见的遗传性疾病, 常以球形晶状体异位继发青光眼为首诊症状<sup>[6]</sup>。若临床症状与体征排除原发性青光眼, 但引起青光眼的病因诊断不清时, 可结合患者全身表现、家族史, 必要时基因测序排查 WMS。该家系发现的 *ADAMTS17* (NM\_139057) 基因纯合突变 c. 2427G>A (p. Trp809\*) 在 ClinVar 数据库和 HGMD 中尚未收录。飞秒激光辅助的晶状体摘除、人工晶状体巩膜悬吊、房角分离可为屈光矫正、继发性青光眼治疗和减少手术并发症提供有效的治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in *ADAMTS10* and *ADAMTS17* cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(5): 558-568. DOI:10.1016/j.ajhg.2009.09.011.
- [2] Karoulias SZ, Beyens A, Balic Z, et al. A novel *ADAMTS17* variant that causes Weill-Marchesani syndrome 4 alters fibrillin-1 and collagen type I deposition in the extracellular matrix [J]. *Matrix Biol*, 2020, 88: 1-18. DOI:10.1016/j.matbio.2019.11.001.
- [3] 蔡赐河, 董彬, 马军. 中国汉族 7~18 岁儿童青少年分区域身高标准的制定及与全国标准的比较 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(6): 576-579. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.06.007. Cai CH, Dong B, Ma J. Study on the references regarding height and prevalence of stunting among children and adolescents aged 7 to 18 years of Chinese Han ethnicity [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(6): 576-579. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.06.007.
- [4] Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 225-239. DOI:10.1016/j.matbio.2018.06.002.
- [5] Hubmacher D, Schneider M, Berardinelli SJ, et al. Unusual life cycle and impact on microfibril assembly of ADAMTS17, a secreted metalloprotease mutated in genetic eye disease [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41871 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176809/>. DOI: 10.1038/srep41871.
- [6] 李甜甜, 路明, 闫晓玲, 等. Weill-Marchesani 综合征 *ADAMTS17* 基因新发突变 1 例并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(6): 602-605. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.015. Li TT, Lu M, Yan XL, et al. A new mutation of *ADAMTS17* gene in weill marchesani like syndrome: a case report and literature review [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2019, 18(6): 602-605. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.015.
- [7] Hubmacher D, Apte SS. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(19): 3137-3148. DOI:10.1007/s00018-011-0780-9.
- [8] Zhou XM, Wang Y, Zhao L, et al. Novel compound heterozygous mutations identified in *ADAMTS4* gene in a Chinese family with isolated ectopia lentis [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(1): e91-92 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802351/>. DOI: 10.1111/aos.12399.
- [9] 张旭红, 张婷婷, 梁远波. Weill-Marchesani 综合征继发性青光眼的治疗进展 [J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(1): 66-71. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2019.01.016.

(收稿日期: 2023-08-20 修回日期: 2024-03-06)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)