

中国 *MFRP* 基因相关真性小眼球一家系 临床特征及遗传学分析

陶靖 沈人娟 金子兵

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 金子兵, Email: jinzb502@ccmu.edu.cn

【摘要】 **目的** 探索中国回族一真性小眼球家系的临床表型特征及其遗传学病因。 **方法** 采用家系调查研究方法, 收集 2005 年 10 月初诊于北京同仁眼科中心并持续随访至 2023 年 10 月的中国回族一真性小眼球家系 4 代共 25 名成员, 其中患者 3 例。对家系中患者进行病史采集, 并进行全面眼科检查, 包括视力、眼压、裂隙灯显微镜、IOLMaster、超声生物显微镜、彩色眼底照相、眼部 B 型超声及视野检查等。采集该家系中 3 例患者及 3 名眼部表型正常的家系成员外周静脉血标本并提取 DNA, 应用全外显子测序筛选致病基因, 针对候选变异位点进行生物信息学分析及致病性预测, 并进行 Sanger 测序验证和家系共分离分析。 **结果** 该家系符合常染色体隐性遗传方式。先证者及其 2 位胞姐均呈现真性小眼球特征性表型, 包括视力低下、高度远视、眼轴短、前房浅、房角窄、眼压高、视盘拥挤、视网膜血管扩张迂曲等, 并伴有闭角型青光眼、渗出性视网膜脱离、葡萄膜渗漏等并发症。在 3 例患者 *MFRP* 基因检测到复合杂合变异 c. 1010_1021del (p. His337_Glu340del) 和 c. 1486G>A (p. Glu496Lys), 其中位点 c. 1010_1021del 为首次报道。这 2 个变异位点在健康人群中频率低, 在本家系中符合家系共分离, 经生物信息学蛋白功能预测软件评估该变异为有害性变异。经美国医学遗传及基因组学会的致病性分级指南分析, 认为该复合杂合变异具有较强的致病性, 是本研究中真性小眼球家系表型的分子病因。 **结论** 本研究发现真性小眼球新的致病性变异位点 c. 1010_1021del。

【关键词】 真性小眼球; 家系; 基因检测; 全外显子测序; *MFRP* 基因

基金项目: 国家杰出青年科学基金 (82125007); 国家自然科学基金 (30700920); 北京市自然科学基金 (Z200014); 北京市科技新星计划 (2005B50)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231020-00146

Clinical characteristics and genetic etiology of a Chinese pedigree with *MFRP*-associated nanophthalmos

Tao Jing, Shen Renjuan, Jin Zibing

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Jin Zibing, Email: jinzb502@ccmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics and genetic etiology of a Chinese Hui family with nanophthalmos. **Methods** A pedigree investigation was performed. The clinical features and genetic etiology analysis were conducted in this Chinese family with nanophthalmos who first visited Beijing Tongren Eye Center in October 2005 and were followed up until October 2023. This family included 25 individuals of 4 generations, among which there were 3 patients. All the patients underwent medical history collection and comprehensive ophthalmological examinations, including visual acuity, intraocular pressure, slit-lamp microscope, IOLMaster, ultrasound biomicroscopy, color fundus photography, B-scan ultrasonography, visual field, etc. Genomic DNA was extracted from the 3 patients and 3 phenotypically normal individuals. Disease-causing genes were screened by whole-exome sequencing. Bioinformatic analysis and prediction of pathogenicity of candidate variants were conducted, followed by further validation by Sanger sequencing and co-segregation analysis. All the included subjects were informed of the purpose and methods of the study and signed an informed consent form. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (No. TRECKY2021-241). **Results** Nanophthalmos in this family was inherited in an autosomal recessive manner. The proband and his two sisters were diagnosed with

nanophthalmos based on clinical evaluation of typical phenotypes including the reduction of visual acuity, hyperpresbyopia, short ocular axis, shallow anterior chamber, narrow anterior chamber angle, high intraocular pressure, crowded optic disc, tortuous retinal vessel, etc. accompanied by angle-closure glaucoma, exudative retinal detachment and uveal effusion and other common complications. Compound heterozygous variants c. 1010_1021del (p. His337_Glu340del) and c. 1486G>A (p. Glu496Lys) were detected in *MFRP* gene in all three patients, and c. 1010_1021del, one of the biallelic variants was first reported. Both variants were rare in healthy populations and were cosegregated within this pedigree. According to the 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, the variants were predicted to have strong pathogenicity and were the genetic cause of the nanophthalmos in this pedigree. **Conclusions** This study finds a novel pathogenic variant c. 1010_1021del in a nanophthalmos pedigree.

[Key words] Nanophthalmos; Pedigree; Genetic test; Whole exome sequencing; *MFRP* gene

Fund program: National Science Fund for Distinguished Young Scholars (82125007); National Natural Science Foundation of China (30700920); Beijing Municipal Natural Science Foundation (Z200014); Beijing Science and Technology New Star Program (2005B50)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231020-00146

真性小眼球为眼球发育缺陷导致的眼球体积显著缩小,但未合并其他眼部畸形或全身系统性疾病。真性小眼球发病率在不同报道中的差异较大,结合多项研究报道,其发病率为 0.1/10 000~1.5/10 000^[1-4]。不同研究中对真性小眼球眼轴长度的定义亦存在一定差异,一般认为眼轴长度小于 20 mm^[5-6]。真性小眼球的临床特征为眼轴短、巩膜壁增厚、高度远视、视力低下等,常继发青光眼及渗出性视网膜脱离、葡萄膜渗漏等视网膜脉络膜病变。目前该病发病机制尚不明确。真性小眼球遗传方式有常染色体显性 (autosomal dominant inheritance, AD) 和常染色体隐性 (autosomal recessive inheritance, AR), 散发病例亦有报道。已知相关致病基因包括 *MFRP*、*PRSS56*、*MYRF*、*TMEM98*、*CRB1* 和 *BEST1*^[7-8]。目前临床上仅针对其继发性病变采用对症治疗手段,如巩膜开窗术、小梁切除术、晶状体摘除术、前部玻璃体切割术、虹膜-晶状体悬韧带-玻璃体切割术等术式组合治疗^[9],但手术风险高,常伴随恶性青光眼、驱逐性出血等严重并发症,明显影响患者视功能甚至致盲^[10]。因此,从遗传学病因角度对真性小眼球进行防治,是该领域仍待解决的难题。本研究结合临床检查及全外显子测序技术,对一个真性小眼球家系的 3 例患者进行临床特征及遗传学分析,拟探索真性小眼球致病基因及其与表型特征的关系,以期为此类复杂性遗传眼病的精确诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,收集 2005 年 10 月初诊于首都医科大学附属北京同仁医院眼科并随访至

2023 年 10 月的中国安徽省回族真性小眼球一家系,共 4 代 25 人,对 3 例患者(1 例男性先证者和 2 例女性患者)及 3 名表型正常者(1 名男性和 2 名女性)进行临床特征与遗传学分析。真性小眼球家系纳入标准为患者眼轴长度<20 mm,且不伴有眼部及其他系统发育畸形,不存在其他可引起闭角型青光眼、视网膜脱离、葡萄膜渗漏的继发性因素。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审核批准(批文号: TRECKY2021-241),所有纳入对象均已知晓本研究目的及方法,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科临床检查 详细记录患者病史、家族史及父母婚育史,并对其进行全面的眼科检查,包括采用标准对数视力表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA);采用 Goldmann 压平眼压计(AT900, 瑞士 Haag-Streit 公司)检测眼压;采用裂隙灯显微镜(SL-1E, 日本 Topcon 公司)检查眼前节;采用 IOLMaster 500(德国 Carl Zeiss 公司)检测眼轴长度、前房深度、晶状体厚度等;采用超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope, UBM)(天津迈达医学科技股份有限公司)检测房角及巩膜厚度等;采用非接触裂隙灯前置镜(Super Field NC, 美国 VOLK 公司)和彩色眼底照相(50DX, 日本 Topcon 公司)检查眼底;采用眼部 B 型超声多普勒(日本 HITACHI Avius 公司)检查玻璃体、视网膜及脉络膜。

1.2.2 基因测序及遗传学分析 参照文献[11]的分析方法,采集家系中 3 例患者以及 3 名无眼部表型成员的外周静脉血各 3 ml。采用 DNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提取全基因组 DNA。采用全外显子测

序进行基因检测,将测序数据与人类基因组参考序列 hg19 (GRCh37) 进行比对,并结合 OMIM、gnomAD 以及 ClinVar 等数据库,对变异位点进行注释,利用生物信息学分析软件或平台 Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>)、SIFT (<http://sift-dna.org>)、Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>)

以及 CADD(<http://cadd.gs.washington.edu>)对变异的致病性进行预测;随后对可疑的致病性变异进行 Sanger 测序和家系共分离验证。最后,结合临床表型以及基因检测结果,根据美国医学遗传及基因组学会发布的致病性分级指南对所检出的变异进行致病性等级的判断^[12-14]。

2 结果

2.1 真性小眼球家系的遗传方式及特点

该真性小眼球家系共 4 代 25 人,家系中无近亲结婚史,其中符合真性小眼球临床诊断的患者共 3 例且均为第 2 代,包括先证者及其 2 位胞姐,未见连代传递现象。表型正常者 22 人,其中 2 人在随访期间去世。该家系符合 AR 方式(图 1)。

2.2 真性小眼球家系临床特征

家系先证者 II-7-N10016,男,35 岁时首次就诊,自幼双眼高度远视伴弱视,因左眼视物变形、模糊半个月就诊。视力检查右眼 + 12.00 DS = 0.3,左眼 + 11.00 DS/+ 0.50 DC × 45° = 0.01。眼压右眼为 19.3 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),左眼为 29.1 mmHg。先证者及其他 2 例患者双眼睑裂狭窄,眼球体积小且深陷于眼窝(图 2 A~C)。先证者裂隙灯显微镜检查见双眼角膜清、前房浅、晶状体透明且近似球形。IOLMaster 测量眼轴长度右眼为 15.49 mm,左眼为 15.66 mm。UBM 检查显示双眼前房浅、房角窄、睫状体上腔渗漏及睫状体囊肿(图 2D)。眼底检查显示双眼视盘拥挤、色红且边界欠清,呈现假性视盘水肿的特征,视网膜静脉扩张迂曲;右眼周边视网膜和脉络膜浅脱离;左眼周边脉络膜环形隆起,周边视网膜泡状隆起,未查及裂孔,视网膜下液随体位改变而移动,黄斑区见视网膜皱褶(图 2E、F)。视野检查显示双眼管状视野。2 位同胞姐姐 II-1-N10003 和 II-2-N10005 双眼高度远视伴弱视,均有一眼因青光眼绝对期致盲,另一眼于当地接受小梁切除术后视力无改善,

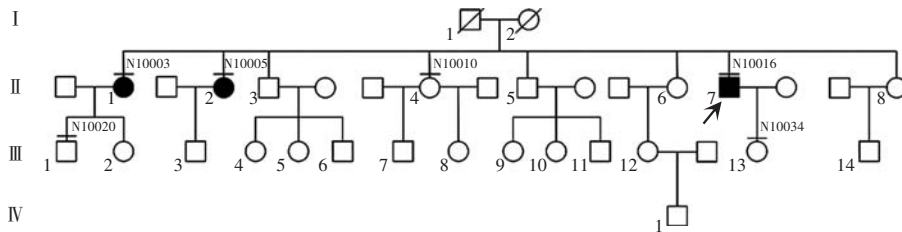


图 1 真性小眼球家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;●:女性患者;/:已故;↗:先证者
Figure 1 Pedigree chart of this nanophthalmos family □: normal male; ○: normal female; ■: male patient; ●: female patient; /: deceased; ↗: proband

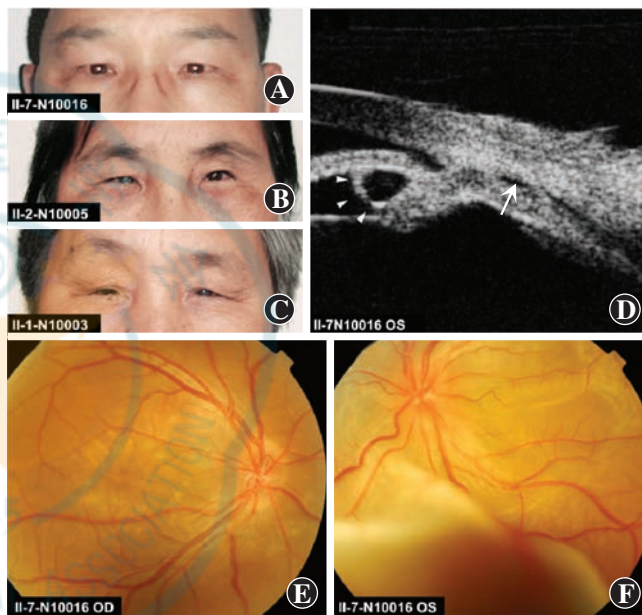


图 2 真性小眼球家系 3 例患者的眼部外观、UBM 和彩色眼底照相 家系中先证者及 2 位患病胞姐睑裂狭窄,眼球小且深陷于眼窝。先证者左眼 UBM 检查结果显示前房浅、房角窄、睫状体上腔渗漏(白色箭号)及睫状体囊肿(白色箭头)。先证者眼底照相显示双眼视盘拥挤、色红且边界欠清,视网膜静脉扩张迂曲,左眼周边视网膜泡状隆起 A:先证者眼部外观 B:II-2-N10005 眼部外观 C:II-1-N10003 眼部外观 D:先证者左眼 UBM E:先证者右眼底照相 F:先证者左眼底照相

Figure 2 Ocular appearance, UBM and color fundus photography images of three patients in this pedigree The ocular appearance of 3 patients showed narrow palpebral fissures, small and sunken eyeballs, shallow anterior chamber, narrow anterior chamber angle, supraciliary effusion (white arrow), and ciliary body cyst (white arrowhead) could be observed through UBM in proband II-7-N10016. The fundus photographs of the proband showed crowded and red optic disc with obscure boundary, dilated and tortuous retinal veins in both eyes and vesicular bulging of the peripheral retina in the left eye A: Ocular appearance of proband B: Ocular appearance of II-2-N10005 C: Ocular appearance of II-1-N10003 D: UBM image of the left eye of proband E: Color fundus photo of the right eye of proband F: Color fundus photo of the left eye of proband

并伴有葡萄膜渗漏, II-1-N10003 并发渗出性视网膜脱离。3 例患者首诊时临床表现见表 1。

3 例患者首诊时均接受巩膜开窗术,术后视网膜

表 1 真性小眼球家系患者及健康家属临床表型
Table 1 Clinical phenotype of the nanophthalmos pedigree

家系成员	性别	首诊年龄(岁)	最佳矫正视力		等效球镜度(D)		眼压(mmHg)		角膜直径(mm)		巩膜厚度(mm)	
			右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
II-7-N10016	男	35	0.3	0.01	+12.00	+11.25	19.3	29.0	11.0	11.0	0.70	0.75
II-1-N10003	女	54	手动	无光感	+22.00	+13.00	12.1	56.8	11.0	10.0	0.83	0.79
II-2-N10005	女	50	手动	0.1	测不出	+11.00	30.0	15.5	11.0	10.0	0.80	0.82
II-4-N10010	女	44	1.2	1.2	+1.25	+1.50	13.0	14.0	12.0	11.5	/	/
III-1-N10020	男	27	1.2	1.2	-0.50	-0.75	11.0	12.0	12.0	12.0	/	/
III-13-N10034	女	8	1.0	0.8	/	/	13.0	15.0	11.0	11.0	/	/

家系成员	眼轴长度(mm)		前房深度(mm)		晶状体厚度(mm)		闭角型青光眼		渗出性视网膜脱离		睫状体上腔渗漏		脉络膜脱离	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
II-7-N10016	15.49	15.66	2.57	2.42	5.01	5.26	是	是	否	是	是	是	是	否
II-1-N10003	14.56	15.03	2.83	2.03	/	5.26	是	是	是	否	是	是	是	是
II-2-N10005	15.15	14.41	1.95	2.88	3.67	4.34	是	是	否	否	是	是	否	否
II-4-N10010	22.35	22.01	/	/	/	/	否	否	否	否	否	否	否	否
III-1-N10020	23.73	23.43	/	/	/	/	否	否	否	否	否	否	否	否
III-13-N10034	20.97	20.93	/	/	/	/	否	否	否	否	否	否	否	否

注: II-1-N10003 患者右眼曾接受白内障摘除术且未植入人工晶状体,故其右眼为无晶状体眼状态下的检测数据。巩膜厚度为 UBM 检测左眼 3 点方位和右眼 9 点方位的巩膜突部位对应的巩膜厚度 /:无数据 1 mmHg=0.133 kPa

Note: II-1-N10003 underwent phacoemulsification of cataracts without intraocular lens implantation in the right eye, so data of the right eye was collected in the aphakia state. The scleral thickness was the thickness of scleral spur measured by UBM at the position located at 3 o'clock in the left eye and 9 o'clock in the left eye /: no data 1 mmHg=0.133 kPa

平伏。随访期间,视网膜脱离均未复发。3 例患者抗青光眼药物和手术控制眼压效果均欠佳,视野进行性损害。末次就诊时,II-1-N10003 和 II-2-N10005 均双眼视力无光感,先证者 II-7-N10016 视力右眼无光感,左眼+12.00 DS=0.01。

3 位未受累的家属 II-4-N10010、III-1-N10020 和 III-13-N10034 的眼轴长度均>20 mm, II-4-N10010 为先证者胞姐,受检时 44 岁,轻度远视,双眼 BCVA 均为 1.2; III-1-N10020 为患者 II-1-N10003 的儿子,受检时 27 岁,双眼轻度近视,双眼 BCVA 均为 1.2; III-13-N10034 为先证者女儿,受检时 8 岁,双眼正视,裸眼视力为右眼 1.0,左眼 0.8。3 人眼前节及眼底均无明显异常(图 3),相关临床信息见表 1。

2.3 家系遗传学病因分析

全外显子测序分析显示,先证者 II-7-N10016 和 2 位患病胞姐 II-1-N10003、II-2-N10005 的 MFRP 基因上均发现复合杂合变异,变异 1 为 c. 1010_1021del (p. His337_Glu340del),变异 2 为 c. 1486G>A (p. Glu496Lys)。3 位无眼部表型的成员中,先证者胞姐 II-4-N10010 为变异 1 的杂合携带者,II 1 的儿子 III-1-

N10020 为变异 2 的杂合携带者(图 4)。患者及家系成员的基因检测结果符合家系共分离。变异 1 位于

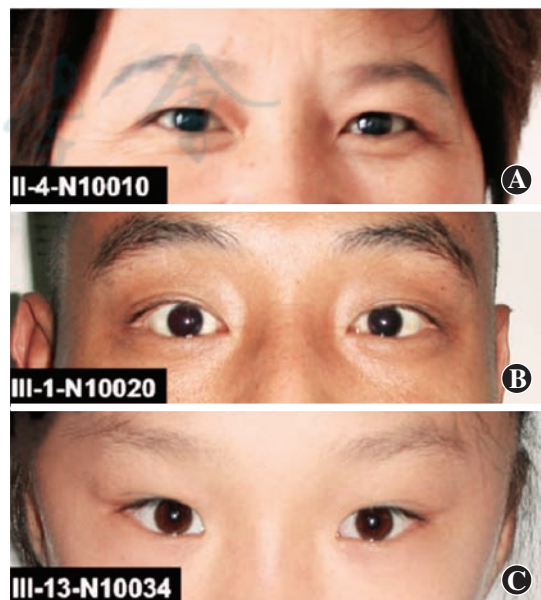


图 3 真性小眼球家系 3 名未受累成员的外眼照相 A: II-4-N10010 B: III-1-N10020 C: III-13-N10034

Figure 3 The external eye photos of unaffected family members

A: II-4-N10010 B: III-1-N10020 C: III-13-N10034

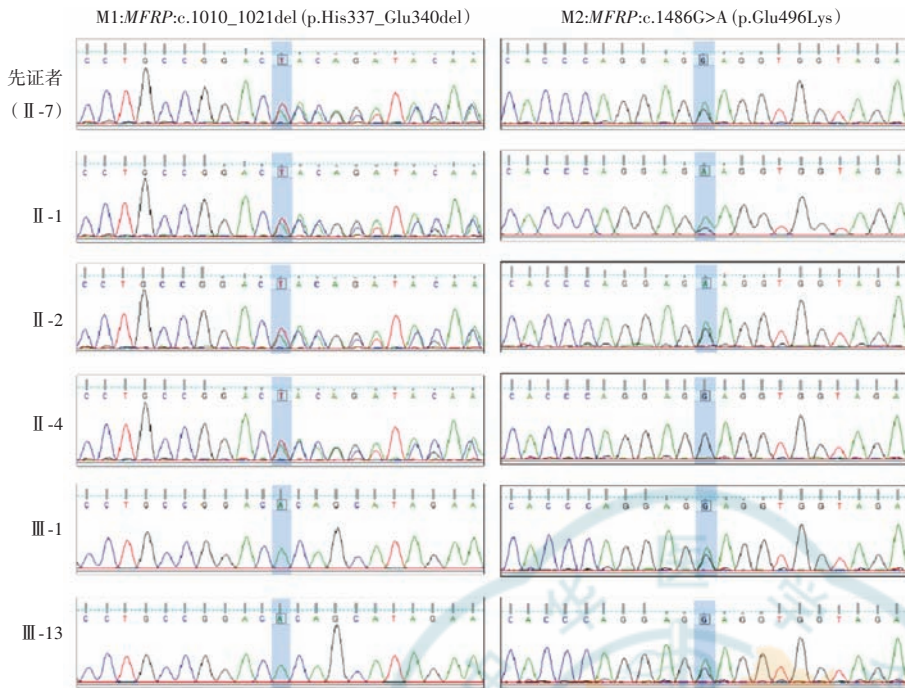


图4 真性小眼球家系患者及未受累成员 *MFRP* 基因 Sanger 测序图 在先证者 II-7 和其胞姐 II-1 及 II-2 的 *MFRP* 基因上检测出复合杂合变异, 未受累成员 II-4、III-1 及 III-13 均为杂合携带者

Figure 4 Sanger sequencing of the *MFRP* gene in patients and normal members in this pedigree
Compound heterozygous variants in the *MFRP* gene were detected in proband II-7 and two affected family members II-1 and II-2. Unaffected family members II-4, III-1 and III-13 were heterozygous carriers

MFRP 基因的 9 号外显子, 是一个 12 bp 长的框内小片段缺失, 该缺失导致 4 个氨基酸的丢失, 可能会对 CUB 结构域的结构及功能造成影响。该变异在健康人群数据库和疾病数据库中均未检索到。本团队在前期收集了 40 余例真性小眼球病例, 该变异 1 在多个患者中被检测到, 本文为首次报道, 提示真性小眼球患者携带该位点的频率高于健康人。应用生物信息学蛋白功能预测软件 Mutation Taster 对该变异进行致病性预测, 结果显示其改变了氨基酸序列, 并可能引发无义介导的 mRNA 降解, 该变异评估结果为有害性变异。根据美国医学遗传及基因组学会的变异致病性分级指南, 该变异的致病性分级为致病的。变异 2 是一个错义变异, 第 1486 位碱基 G 突变为 A, 可能导致第 496 位的氨基酸谷氨酸变成赖氨酸, 从而对蛋白质的结构及功能产生影响; 该变异既往已在真性小眼球患者中被报道^[15], 是一个可能致病的变异。综合临床表型及基因检测结果, 认为该错义变异以及框内缺失变异构成的复合杂合变异为本家系的遗传学病因。

3 讨论

真性小眼球是一种遗传性眼病, 可表现为 AD、AR 遗传方式, 或呈现散发病例。在本研究中, 患者父母和

子女均表型正常, 未见连代传递现象。第二代中 3/8 的同胞患病, 且男性和女性患者均有, 系谱分析显示符合 AR 遗传方式。

本研究纳入的真性小眼球家系中, 3 例患者的临床表型较为典型, 均呈现睑裂窄、眼球体积小且深陷于眼窝的外观, 并表现出高度远视、眼轴短、前房浅、视盘拥挤、视网膜静脉扩张迂曲等眼部特征。本家系中患者出现严重并发症的年龄为 35~54 岁, 包括青光眼、葡萄膜渗漏、渗出性视网膜脱离等, 病情进展迅速, 严重损害了视功能。上述特点与文献中报道的真性小眼球临床表现较为一致^[16-17]。由于眼轴明显缩短, 真性小眼球患者呈高度远视状态, 屈光度可达 +7.00~+17.00 D^[18-20]。本研究中患者的屈光度为 +11.00~+13.00 D, 与既往研究结果相符。真性小眼

球患者的眼球体积明显减小, 而晶状体近似球形, 眼前节异常拥挤, 极易导致房角狭窄及瞳孔阻滞, 且随着年龄增长, 晶状体体积增大, 房角进行性狭窄或关闭, 因此真性小眼球患者继发的闭角型青光眼多在中老年时期出现^[21-22]。此外, 由于视盘拥挤, 当继发闭角型青光眼时, 患者早期并不表现出典型的杯盘比增大和盘沿丢失, 但患者此时可能已经伴有严重的视野缺损, 提示临床上应重视对该类患者眼底表现的正确判读, 一方面要与视盘水肿鉴别, 另一方面, 不能以常规杯盘比增大和盘沿丢失的程度来预估其视野损害程度。

既往研究已报道, *MFRP* 基因的致病性变异可导致 AR 遗传真性小眼球^[23-24]。该基因位于染色体 11q23 上, 主要在人视网膜色素上皮细胞和睫状体中表达, 其编码的卷曲相关蛋白可参与发育、分化和细胞极性调控, 在胎儿期和出生后作为调节眼大小的关键蛋白, 对眼球生长起着重要作用^[23, 25-27]; 另外, *MFRP* 在维持视网膜色素上皮及光感受器外节的形态及功能过程中发挥一定作用^[24, 28-30]。在全球范围内, 已有 *MFRP* 致病性变异导致眼轴缩短、高度远视以及视网膜变性的病例报道。2014 年, Wasmann 等^[31]报道了 14 种不同的 *MFRP* 变异, 包括 2 个错义变异和 12 个导致截短蛋白产生的变异。目前, ClinVar 数据库中已

提交的 *MFRP* 基因致病性及可能致病的变异类型有 89 种,其中包括 13 种无义变异、20 种移码变异、8 种剪接位点的变异以及 26 种拷贝数变异。所有报道的病例均表现为高度远视,但个体间疾病严重程度、是否伴视网膜营养不良以及发病年龄的临床谱系差异较大,这可能与 *MFRP* 基因变异类型及组合不同以及其他遗传或环境修饰因子共同作用有关^[31-32]。

作为一类先天性遗传性眼球发育异常疾病,真性小眼球具有较高的临床及遗传异质性,而全外显子测序的应用可有效地提高临床诊断预后及个性化治疗的精准性^[8,11,33-34]。本研究应用全外显子测序对一个 AR 遗传的真性小眼球家系进行了致病基因筛查,发现了 *MFRP* 基因的致病性变异,家系中 3 例患者均检出 *MFRP*:c. 1010_1021del (p. His337_Glu340del) 及 c. 1486G>A (p. Glu496Lys) 复合杂合变异,而纳入的未受累家属均为杂合携带者。其中,变异位点 c. 1010_1021del (p. His337_Glu340del) 为首次报道。

目前对真性小眼球的治疗仅针对各类并发症,尚无根治办法,且真性小眼球晚期的治疗往往因自发或手术相关并发症导致视功能损害严重,治疗效果不理想。正确认识真性小眼球的临床特征,有助于对该眼病及其并发症及时诊治,从而帮助患者获得良好的预后。针对真性小眼球患者早发现、早治疗,早期验光配镜和弱视训练,可有助于矫正视力的提高。此外, Velez 等^[35]发现,通过视网膜下注射装载有 *MFRP* 基因的腺相关病毒可挽救成年小鼠的光感受器死亡、促进视网膜功能正常化和调节眼球长度,这表明基因治疗有望成为未来治疗该疾病的选择之一。

本研究不足之处在于仅有 1 个家系的临床表现和基因型数据,故未能对真性小眼球这类疾病的基因型与表型之间的关联进行充分探索。未来有待进一步扩大样本量开展相关研究;同时,*MFRP* 基因框内小片段缺失 c. 1010_1021del 的致病性仍需经动物实验进行验证。

综上所述,本研究详细描述了我国 *MFRP* 基因相关真性小眼球一家系的临床特征,并进行了长达 18 年的随访,有助于了解该类患者的自然病程,为指导临床诊疗提供依据。同时,本研究在该家系中鉴定了 *MFRP* 基因的新致病性变异,经过综合分析,认为该基因的复合杂合变异是导致本家系中患者出现典型真性小眼球表型的遗传学病因。在我国人群中验证该新基因变异位点的存在,将进一步拓展该疾病的基因变异频谱,为今后深入开展真性小眼球遗传咨询和基因诊疗提供研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陶靖:参与研究设计、数据收集和分析、论文撰写;沈人娟:参与遗传学数据分析;金子兵:参与研究设计、论文修改和定稿
志谢 感谢首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心的翁乃清主任医师参与数据收集

参考文献

- [1] Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, et al. Nanophthalmos; a review of the clinical spectrum and genetics [J/OL]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 2735465 [2023-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29862063>. DOI:10.1155/2018/2735465.
- [2] 汤悠,张美霞.真性小眼球研究现状与进展[J].中华眼底病杂志,2020,36(5):400-403. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20180824-00298.
Tang Y, Zhang MX. Research status and recent advances of nanophthalmos [J]. Chin J Ocul Fund Dis, 2020, 36(5):400-403. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20180824-00298.
- [3] Rajendrababu S, Wijesinghe HK, Uduman MS, et al. A comparative study on endothelial cell loss in nanophthalmic eyes undergoing cataract surgery by phacoemulsification [J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(2):279-285. DOI:10.4103/ijo.IJO_956_20.
- [4] Hu Z, Yu C, Li J, et al. A novel locus for congenital simple microphthalmia family mapping to 17p12-q12 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6):3425-3429. DOI:10.1167/iovs.10-6747.
- [5] Ghose S, Sachdev MS, Kumar H. Bilateral nanophthalmos, pigmentary retinal dystrophy, and angle closure glaucoma—a new syndrome? [J]. Br J Ophthalmol, 1985, 69(8):624-628. DOI:10.1136/bjo.69.8.624.
- [6] Altıntaş AK, Acar MA, Yalvaç IS, et al. Autosomal recessive nanophthalmos [J]. Acta Ophthalmol Scand, 1997, 75(3):325-328. DOI:10.1111/j.1600-0420.1997.tb00788.x.
- [7] Garnai SJ, Brinkmeier ML, Emery B, et al. Variants in myelin regulatory factor (MYRF) cause autosomal dominant and syndromic nanophthalmos in humans and retinal degeneration in mice [J/OL]. PLoS Genet, 2019, 15(5):e1008130 [2023-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31048900>. DOI:10.1371/journal.pgen.1008130.
- [8] Guo C, Zhao Z, Chen D, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in Chinese patients with nanophthalmos by trio-based whole-genome sequencing study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(8):2904-2913. DOI:10.1167/iovs.18-26275.
- [9] Yu X, Zhao Z, Zhang D, et al. Anterior vitrectomy, phacoemulsification cataract extraction and irido-zonulo-hyaloid-vitrectomy in protracted acute angle closure crisis [J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(9):3087-3097. DOI:10.1007/s10792-021-01874-2.
- [10] Rajendrababu S, Babu N, Sinha S, et al. A randomized controlled trial comparing outcomes of cataract surgery in nanophthalmos with and without prophylactic sclerostomy [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 183:125-133. DOI:10.1016/j.ajo.2017.09.008.
- [11] 沈人娟,周容,冯卓堃,等.青少年型神经元蜡样脂褐质沉积症的基因诊断[J].中华实验眼科杂志,2020,38(1):45-49. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.009.
Shen RJ, Zhou R, Feng ZK, et al. Unraveling the genetic cause of juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(1):45-49. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.009.
- [12] 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.
- [13] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College

- of Medical Genetics and Genomics [J]. *Genet Med*, 2017, 19 (2) : 249-255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.
- [14] 盛迅伦.《ACMG 遗传变异分类标准与指南》解读[J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41 (9) : 898-903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- Sheng XL. 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 [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41 (9) : 898-903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- [15] Ota J, Inooka T, Okado S, et al. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients [J]. *Ophthalmic Genet*, 2023, 44 (5) : 423-429. DOI: 10.1080/13816810.2023.2208220.
- [16] 魏伟,肖辉,陈立明,等.真性小眼球生物学参数测量及其与眼轴长度的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (9) : 745-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.012.
- Wei W, Xiao H, Chen LM, et al. Measurement of biological parameters of nanophthalmos and its correlation with axial length [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (9) : 745-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.012.
- [17] 陶靖,赵博文,刘谦,等.真性小眼球解剖特征的超声影像学分析[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18 (7) : 611-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2009.07.023.
- Tao J, Zhao BW, Liu Q, et al. An ultrasonographic study of anatomical characteristic of nanophthalmos [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2009, 18 (7) : 611-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2009.07.023.
- [18] Relhan N, Jalali S, Pehre N, et al. High-hyperopia database, part I : clinical characterisation including morphometric (biometric) differentiation of posterior microphthalmos from nanophthalmos [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (1) : 120-126. DOI: 10.1038/eye.2015.206.
- [19] Zheng T, Chen Z, Xu J, et al. Outcomes and prognostic factors of cataract surgery in adult extreme microphthalmos with axial length < 18 mm or corneal diameter < 8 mm [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 184 : 84-96. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.09.028.
- [20] 李惠,姜茹欣,睢瑞芳.一真性小眼球家系的临床及视觉电生理特征[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2017, 19 (3) : 136-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2017.03.003.
- Li H, Jiang RX, Sui RF. Clinical and electrophysiological features of a nanophthalmos pedigree [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 19 (3) : 136-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2017.03.003.
- [21] Brockhurst RJ. Nanophthalmos with uveal effusion. A new clinical entity [J]. *Arch Ophthalmol*, 1975, 93 (12) : 1989-1999. DOI: 10.1001/archophth.1975.01010020923001.
- [22] Altıntaş AK, Acar MA, Yalvaç IS, et al. Autosomal recessive nanophthalmos [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1997, 75 (3) : 325-328. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00788.x.
- [23] Sundin OH, Leppert GS, Silva ED, et al. Extreme hyperopia is the result of null mutations in MFRP, which encodes a Frizzled-related protein [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (27) : 9553-9558. DOI: 10.1073/pnas.0501451102.
- [24] Mameesh M, Ganesh A, Harikrishna B, et al. Co-inheritance of the membrane frizzled-related protein ocular phenotype and glycogen storage disease type Ib [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38 (6) : 544-548. DOI: 10.1080/13816810.2017.1323340.
- [25] Bhanot P, Brink M, Samos CH, et al. A new member of the frizzled family from Drosophila functions as a Wingless receptor [J]. *Nature*, 1996, 382 (6588) : 225-230. DOI: 10.1038/382225a0.
- [26] Katoh M. Molecular cloning and characterization of MFRP, a novel gene encoding a membrane-type frizzled-related protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282 (1) : 116-123. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4551.
- [27] Sundin OH, Dharmaraj S, Bhutto IA, et al. Developmental basis of nanophthalmos: MFRP is required for both prenatal ocular growth and postnatal emmetropization [J]. *Ophthalmic Genet*, 2008, 29 (1) : 1-9. DOI: 10.1080/13816810701651241.
- [28] Mukhopadhyay R, Sergouniotis PI, Mackay DS, et al. A detailed phenotypic assessment of individuals affected by MFRP-related oculopathy [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 540-548.
- [29] Sundararajan R, Won J, Stearns TM, et al. Gene profiling of postnatal Mfrpd6 mutant eyes reveals differential accumulation of Prss56, visual cycle and phototransduction mRNAs [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (10) : e110299 [2023-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25357075>. DOI: 10.1371/journal.pone.0110299.
- [30] Collery RF, Volberding PJ, Bostrom JR, et al. Loss of zebrafish Mfrp causes nanophthalmia, hyperopia, and accumulation of subretinal macrophages [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (15) : 6805-6814. DOI: 10.1167/iovs.16-19593.
- [31] Wassmann RA, Wassink-Ruiter JS, Sundin OH, et al. Novel membrane frizzled-related protein gene mutation as cause of posterior microphthalmia resulting in high hyperopia with macular folds [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (3) : 276-281. DOI: 10.1111/aos.12105.
- [32] Ayala-Ramirez R, Graue-Wiechers F, Robredo V, et al. A new autosomal recessive syndrome consisting of posterior microphthalmos, retinitis pigmentosa, foveoschisis, and optic disc drusen is caused by a MFRP gene mutation [J]. *Mol Vis*, 2006, 12 : 1483-1489.
- [33] Huang XF, Xiang L, Cheng W, et al. Mutation of IPO13 causes recessive ocular coloboma, microphthalmia, and cataract [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (4) : 1-11. DOI: 10.1038/s12276-018-0079-0.
- [34] Cai XB, Wu KC, Zhang X, et al. Whole-exome sequencing identified ARL2 as a novel candidate gene for MRCS (microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma) syndrome [J]. *Clin Genet*, 2019, 96 (1) : 61-71. DOI: 10.1111/cge.13541.
- [35] Velez G, Tsang SH, Tsai YT, et al. Gene therapy restores Mfrp and corrects axial eye length [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 16151 [2023-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29170418>. DOI: 10.1038/s41598-017-16275-8.

(收稿日期:2024-01-24 修回日期:2024-08-09)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,96面,每月10日出版,每期定价26元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)