

# OPA1 基因新发无义变异导致 ADOA 一家系临床表型和基因型分析

王莉红 王志立 陈晓 魏嘉 陈慷 崔龙江

河南省人民医院 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 崔龙江, Email: 915605193@qq.com

**【摘要】目的** 分析常染色体显性遗传性视神经萎缩 (ADOA) 一家系的临床表型及基因型。**方法** 采用家系调查研究方法, 纳入 2023 年 7—10 月在河南省立眼科医院就诊的中国河南地区汉族 ADOA 一家系 2 代 4 名成员, 包括 2 例患者。详细询问患者及其家系成员病史, 并进行全面的眼科检查, 包括视力、视野、眼底、视网膜电图 (ERG)、视觉诱发电位 (VEP)、光学相干断层扫描; 同时进行听力、肌电图及颅脑磁共振检查以明确是否伴有全身异常。收集该家系 4 名成员的外周血, 对先证者进行全外显子组测序, 其他成员采用 Sanger 测序验证。对新发现的变异位点进行致病性和蛋白结构分析。**结果** 先证者女, 15 岁, 左眼视力下降 4 年, 双眼视神经萎缩, 双眼黄斑区中心凹厚度稍变薄, 神经节细胞复合层厚度局部轻度变薄, VEP 各波呈低振幅改变, 部分视野缺失; 全身检查未见明显听力障碍和肌张力异常。先证者母亲视神经部分区域萎缩, 双眼黄斑区中心凹厚度稍变薄, VEP 检查未见明显异常, ERG 轻度异常。全外显子组测序结果显示, 先证者及其母亲 OPA1 基因外显子 6 出现杂合无义变异 c. 676C>T (p. Gln226Ter), 该变异位点在 HGMD 数据库未见报道, 千人基因组和 gnomAD 数据库未见收录, 其可导致 226 位谷氨酰胺处发生提前终止。蛋白结构分析显示, OPA1 蛋白 p. Gln226Ter 可造成蛋白与周围残基相结合的氢键改变, 进而导致蛋白功能改变。根据 ACMG 指南, 该变异可能致病。**结论** 该 ADOA 家系患者表现为青少年时期发病的双眼视神经萎缩, 左眼为主; OPA1 基因 c. 676C>T 变异可能为该 ADOA 家系致病变异位点, 该变异位点为首次报道。

**【关键词】** 常染色体显性遗传性视神经萎缩; 家系; 表型; OPA1 基因; 基因突变

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231227-00224

## Clinical phenotype and genotype analysis of a family with autosomal dominant optic atrophy caused by a novel nonsense variant in OPA1

Wang Lihong, Wang Zhili, Chen Xiao, Wei Jia, Chen Kang, Cui Longjiang

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Cui Longjiang, Email: 915605193@qq.com

**【Abstract】Objective** To analyze the clinical phenotype and the associated pathogenic genes in a family exhibiting autosomal dominant inherited optic atrophy (ADOA). **Methods** A pedigree analysis was conducted on a Han Chinese family with ADOA comprising two generations and four individuals from Henan Province. The family with two ADOA patients was recruited at Henan Eye Hospital between July and October 2023. Detailed medical histories were collected for the proband and family members. Comprehensive ophthalmologic evaluations were performed, including assessments of visual acuity, visual field, fundus photography, electroretinogram (ERG), visual evoked potential (VEP), and optical coherence tomography. Additionally, hearing, electromyography, and magnetic resonance imaging were performed on the proband to assess the presence of systemic symptoms. Peripheral blood samples were collected from four family members, and whole exome sequencing (WES) was performed on the proband, with subsequent validation via Sanger sequencing for the other family members. The pathogenicity and protein structure of the novel variant were analyzed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEECKY-2019[15]). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The proband was a 15-year-old female with a 4-year history of vision loss in the left eye and optic atrophy, mild thinning of central macular foveal thickness, locally mild thinning of ganglion cell complex layer thickness, low VEP amplitude, and partial visual field defects in both eyes, and no significant hearing impairment or dystonia on systemic examination. The proband's mother had partial optic nerve atrophy and slightly

decreased central macular foveal thickness in both eyes, and mild ERG abnormalities, but no significant VEP abnormalities. WES identified a heterozygous nonsense variant c. 676C>T (p. Gln226Ter) in exon 6 of the *OPA1* gene of the proband and her mother. This variant has not been previously reported in the literature, nor is it listed in the Human Gene Mutation Database, the Thousand Genomes Project, or the Genome Aggregation Database, which results in a premature termination codon at glutamine position 226. Protein structure analysis showed that p. Gln226Ter of the *OPA1* protein induces alterations in the hydrogen bonding of the protein binding to surrounding residues, which in turn leads to protein function alterations. The variant was classified as potentially pathogenic according to the ACMG standards and guidelines. **Conclusions** Patients in this ADOA family present with adolescent-onset optic atrophy in both eyes, with a predominance in the left eye. The c. 676C>T variant in *OPA1* gene might be the causative variant in this ADOA family. Notably, this is the first report of this specific variant.

**[Key words]** Optic atrophy, autosomal dominant; Pedigree; Phenotype; *OPA1* gene; Gene mutation  
DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231227-00224

常染色体显性遗传性视神经萎缩 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA) 的发病率为 1/50 000~1/10 000, 主要表现为不同程度的视力下降, 多在儿童期隐匿发病<sup>[1]</sup>。*OPA1* (3q29, OMIM 605290) 基因变异占 ADOA 患者的 70%~90%, 该基因由 29 个外显子组成 (NM\_015560.3), 共 8 种转录本; 其编码一种影响线粒体形态和功能的 GTPase 相关蛋白, 具有线粒体前导序列、GTPase 结构域、中央动力结构域及 2 个末端螺旋卷曲结构域<sup>[2]</sup>。截至目前, 人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database, HGMD) 记录 *OPA1* 基因 693 种变异, Leiden 开放变异数据库 (<https://www.lovd.nl/OPA1>) 现报道 705 种 *OPA1* 基因变异, 变异主要集中在 GTPase 结构域及 C 端螺旋卷曲结构域。ADOA 是一种罕见的进行性和不可逆性致盲疾病, 是常见的遗传性视神经病变之一。尽管对其发病机制的理解越来越深入, 但目前仍缺少治疗 ADOA 的有效方法<sup>[3-4]</sup>。且当患者的其他家庭成员无视力损害表现时, 临床医生在工作中很难对患者的视力丧失做出遗传性视神经疾病的诊断, 探索基因改变对于了解可能发生的全身改变以及眼科疾病预后有很大帮助。本研究采用全外显子组测序方法对 ADOA 一家系进行基因检测, 并分析患者的临床表型, 为 ADOA 的临床诊断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用家系调查研究方法, 纳入 2023 年 7—10 月在河南省立眼科医院就诊的中国河南地区汉族 ADOA 一家系。收集该家系成员 2 代 4 人的临床资料, 包括 2 例患者和 2 位表型正常成员 (图 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经河南省立眼科医院伦理委员会审核批准 (批文号: HNEECKY-2019 [15] 号),

所有受检者均了解本研究目的并自愿签署知情同意书。

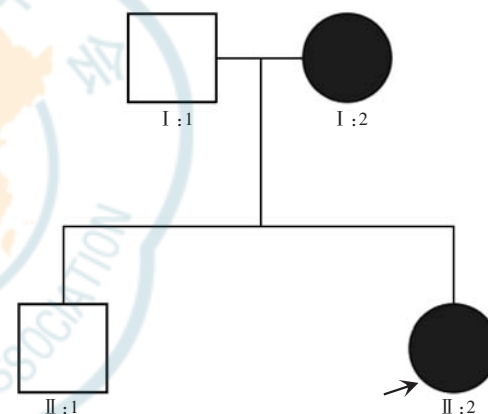


图 1 ADOA 家系图 □: 正常男性; ●: 女性患者; ↗: 先证者

Figure 1 Pedigree diagram of an ADOA family □: normal male;

●: affected female; ↗: proband

### 1.2 方法

**1.2.1 临床检查** 详细询问患者及其家系成员病史, 并进行全面的眼科检查。采用对数视力表测定受检者裸眼视力和最佳矫正视力; 采用裂隙灯显微镜检查眼前节; 采用双目间接检眼镜、免扩瞳眼底照相和广角彩色照相机 (德国蔡司公司) 检查受检者眼底情况。采用 Octopus 视野计 (瑞士 Haag-Streit 集团) 检查视野。采用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 仪 (德国海德堡公司) 检查视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度及黄斑结构; 采用 OCT 仪 (美国科林公司) 检测黄斑区神经节细胞复合体 (ganglion cell complex, GCC) 厚度。采用 FM-100 色觉分析仪 (美国 Richmond 公司) 进行色觉分析; 采用 RETIport 视觉电生理系统 (德国 Roland 公司) 记录全视野视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 和图形视觉

诱发电位 (visual evoked potential, VEP)。按照国际临床视觉电生理协会 2015 年公布的标准化记录方案,依次进行暗适应的 4 项检查:(1)暗适应 0.01 ERG,光刺激强度为  $0.01 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ ;(2)暗适应 3.0 ERG,光刺激强度为  $3.0 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ ;(3)暗适应 3.0 振荡电位,光刺激强度为  $3.0 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ ;(4)暗适应 10.0 ERG,光刺激强度为  $10.0 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ 。明适应 10 min 后,行明适应检查:(1)明适应 3.0 ERG,光刺激强度为  $3.0 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ ;(2)明适应 3.0 闪烁 ERG,光刺激强度为  $3.0 \text{ (cd} \cdot \text{s)/m}^2$ 。对混合光反应的 a、b 波,明视 ERG a、b 波和 30 Hz 闪烁光 ERG 反应波形进行分析。所有眼科检查均由经验丰富的医生进行。

此外,对患者进行听力测试、颅脑磁共振检查及肌力、肌张力、浅感觉、深感觉等神经系统检查,以完善全身情况。

**1.2.2 基因检测** 抽取先证者及其家庭成员各 2 ml 外周血,提取 DNA,采用 Covaris 破碎仪将患者 DNA 随机打断成 250~300 bp 片段,采用外显子捕获试剂盒 (IDT xGen Exome Research Panel v1.0) 对外显子区域进行富集,使用 Illumina Novaseq6000 平台进行 PE 150 bp 测序,测序深度大于  $100\times$ ,对 clean data 使用 Burrows-WheelerAligner (v0.7.17) 软件,与人类参考基因组 (GRCh37/HG19) 进行比对,使用 Genome Analysis Toolkit (v4.1.1.0) 中 Mutect2 软件进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和小片段插入/缺失检测,对于检出得到的 VCF 文件使用 Annovar (v201804) 软件进行注释。采用 Sanger 测序验证相关变异及其在该家系成员中的检出情况。

**1.2.3 变异致病性分析** 将所发现的 SNP 与已知或疑似致病变异的数据库 (HGMD、Clinvar、OMIM) 比对,采用 SIFT、PolyPhen-2、LRT 和 Mutation Taster 软件分析候选变异功能,采用 phyloP 和 GERP 软件分析变异的保守性,并基于美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 发布的《序列变异解读标准和指南》进行变异分类<sup>[5]</sup>。

**1.2.4 蛋白结构分析** 依据所得变异构建氨基酸序列,与野生型氨基酸序列比较。使用 SWISS-MODEL 在线分析工具 (<http://swissmodel.expasy.org/>) 构建野生型和突变型蛋白三维结构。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

先证者女,15 岁,左眼视力下降 4 年。矫正视力

右眼  $-1.50 \text{ DS} = 0.9^-$ ,左眼  $+1.00 \text{ DS} = 0.1^-$ ;无明显色盲、色弱情况;双眼眼位及眼球运动均未见明显异常。彩色眼底照相显示双眼视盘边界清、颜色偏淡,黄斑中心凹反光可见;OCT 检查显示双眼视盘及盘周颞侧区域 RNFL 平均厚度变薄;双眼黄斑区中心凹厚度变薄,周围部分区域 RNFL 变薄。黄斑区 GCC 检查显示双眼 GCC 均局部轻度变薄。视野检查显示右眼下方视野呈扇形缺损,鼻侧阶梯;左眼普遍敏感度下降,下方弓形暗点,旁中心暗点。ERG 检查未见明显异常;图形翻转 VEP 检查显示,右眼 15' 方格 P100 峰时轻-中度延长;左眼 60' 方格 P100 峰时轻度延长,15' 方格 P100 峰时中度延长,60' 方格 N75-P100 振幅较右眼轻度降低;余 VEP 结果未见明显异常 (图 2)。先证者双耳听力尚可,四肢肌电图检查未见异常,未发现与视神经萎缩基因相关的全身情况。

先证者母亲,44 岁,自幼从高处跌落损坏脑部致智力低下,检查配合度差。双眼彩色眼底照相未见明显异常;OCT 检查显示双眼视神经部分区域萎缩,双眼黄斑区中心凹厚度稍变薄。ERG 检查提示右眼无长突细胞功能轻度降低,余未见明显异常;左眼视杆细胞和视锥细胞功能大致正常,无长突细胞功能轻-中度降低;右眼暗适应 0.01 ERG 各波振幅轻度降低;左眼暗适应 0.01 ERG 各波振幅轻度降低,暗适应 3.0 ERG a、b 波振幅轻度降低,暗适应 10.0 ERG b 波振幅轻度降低,明适应 3.0 ERG b 波振幅轻度降低,明适应 3.0 闪烁 ERG b 波振幅较右眼轻度降低。图形翻转 VEP 结果均未见明显异常 (图 3)。视野检查因母亲配合度欠佳,检查结果无法获取。

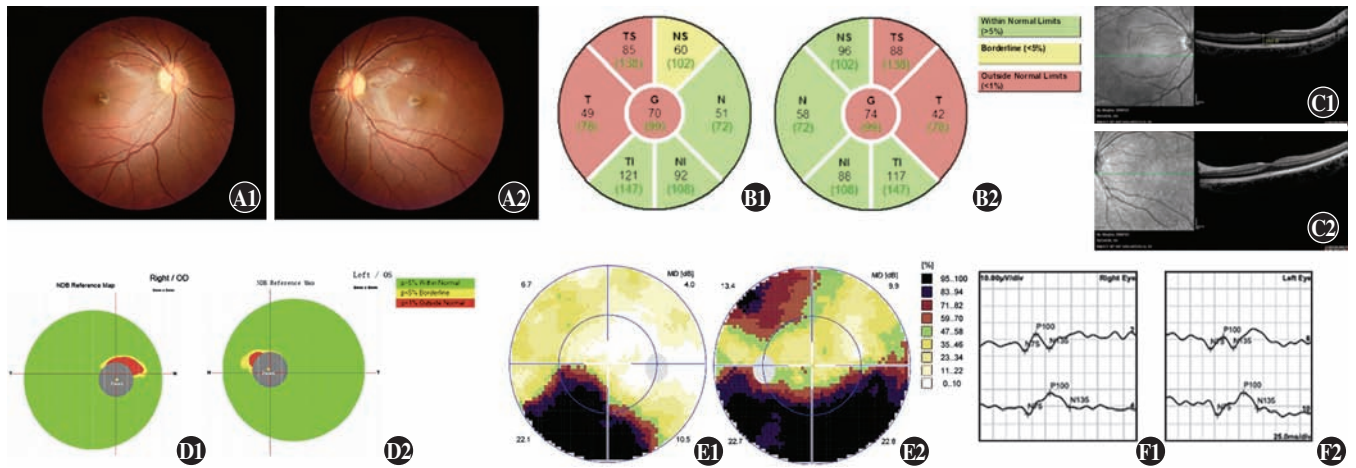
### 2.2 基因测序

基因检测发现先证者 *OPA1* 基因外显子 6 中出现杂合变异 c.676C>T (p. Gln226Ter), 导致其于 226 位谷氨酰胺处发生提前终止 (正常蛋白 960 个氨基酸)。对其家庭成员进行 Sanger 测序发现,先证者检测到的变异源自其母亲,其父亲和胞兄未发现该基因变异位点 (图 4)。

### 2.3 变异位点和蛋白结构分析

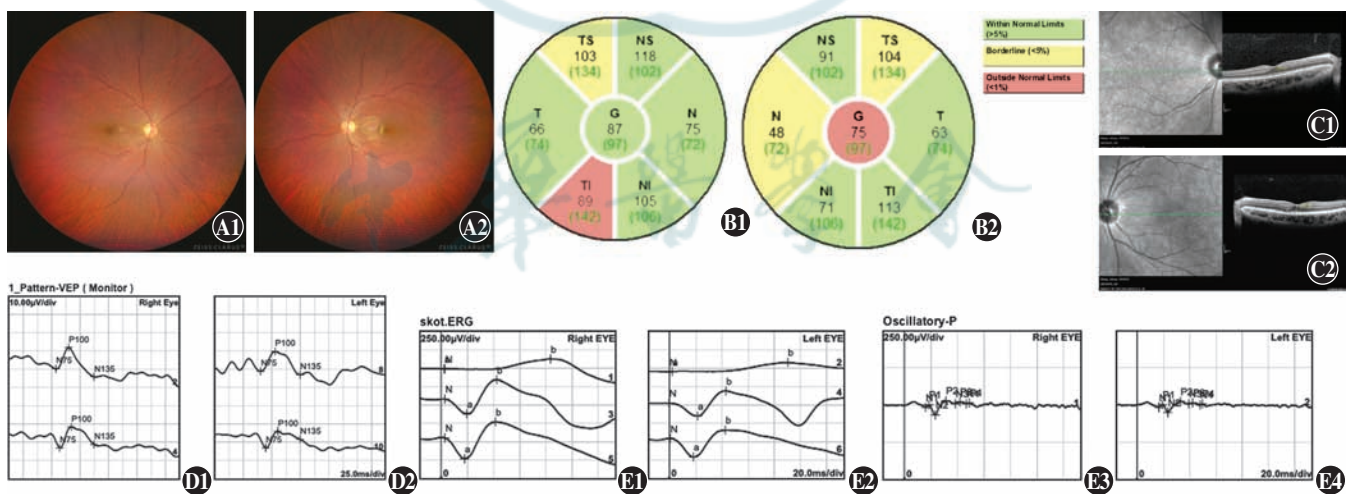
*OPA1* 基因 c.676C>T 变异位点在 HGMD 数据库未见报道,千人基因组和 gnomAD 数据库未见收录。生物信息学软件预测该变异有致病可能性。该变异为无义变异,推测会发生无义介导的 mRNA 降解。依据 ACMG 指南,该变异为可能致病变异。对 *OPA1* 蛋白三维结构进行模拟,p. Gln226Ter 变异可造成蛋白结构发生变化,影响 GTPase 结构域,并使其与周围残基结合的氢键改变 (图 5),进而导致蛋白功能的改变。





**图 2 先证者眼部检查结果** A: 彩色眼底照相 双眼视盘边界清、颜色偏淡, 黄斑反光可见 B: RNFL 平均厚度检查 双眼视盘及盘周颞侧区域 RNFL 平均厚度变薄 C: OCT 检查 双眼黄斑区中心凹厚度变薄, 周围部分区域 RNFL 变薄 D: 黄斑区 GCC 检查 双眼 GCC 局部轻度变薄 E: 视野检查 右眼下方视野呈扇形缺损, 鼻侧阶梯; 左眼普遍敏感度下降, 下方弓形暗点, 旁中心暗点 F: 图形翻转 VEP 检查 右眼 15' 方格 P100 峰时轻-中度延长; 左眼 60' 方格 P100 峰时轻度延长, 15' 方格 P100 峰时中度延长, 60' 方格 N75-P100 振幅较右眼轻度降低 注: A1、B1、C1、D1、E1、F1 示右眼, A2、B2、C2、D2、E2、F2 示左眼

**Figure 2 Eye examination results of the proband** A: Color fundus photographs Pale optic discs with clear boundaries and visible reflections in the macula were seen in both eyes B: Average RNFL thickness examination In both eyes, the average thickness of RNFL in the optic disc and the temporal area surrounding the disc decreased C: OCT images The depth of the central fovea in the macular area was shallower, and the RNFL in certain regions around the macula was thinning D: Macular GCC examination Locally mild thinning of GCC thickness was seen in both eyes E: Visual field examination The right eye had a fan-shaped defect in the lower visual field and a nasal step. The left eye had a generalized loss of sensitivity, an arcuate scotoma, and a paracentral scotoma F: Pattern-reversal VEP P100 peak time with the check size of 15' in the right eye prolonged slightly to moderately. P100 peak time with the check size of 60' in the left eye was slightly prolonged, while the P100 peak time with the check size of 15' was moderately prolonged. The amplitude of N75-P100 with the check size of 60' was slightly reduced in the left eye compared to the right eye Note: A1, B1, C1, D1, E1, F1 for right eye and A2, B2, C2, D2, E2, F2 for left eye



**图 3 先证者母亲眼部检查结果** A: 彩色眼底照相 双眼未见明显异常 B: RNFL 平均厚度检查 双眼视盘及盘周 RNFL 平均厚度稍变薄 C: OCT 检查 双眼黄斑中心凹厚度稍变薄 D: 图形翻转 VEP 检查 双眼 VEP 波形大致正常 E: ERG 检查 双眼 Ops 波及 b 波轻度降低 注: A1、B1、C1、D1、E1、E3 示右眼, A2、B2、C2、D2、E2、E4 示左眼

**Figure 3 Eye examination results of the proband's mother** A: Color fundus photographs No apparent abnormality was observed in both eyes B: Average RNFL thickness examination The average thickness of RNFL in the optic disc mildly decreased in both eyes C: OCT images Slightly decreased central fovea macular thickness was seen in both eyes D: Pattern-reversal VEP VEP waves were almost normal in both eyes E: ERG findings Ops wave and b wave were mildly decreased in both eyes Note: A1, B1, C1, D1, E1, E3 for right eye and A2, B2, C2, D2, E2, E4 for left eye

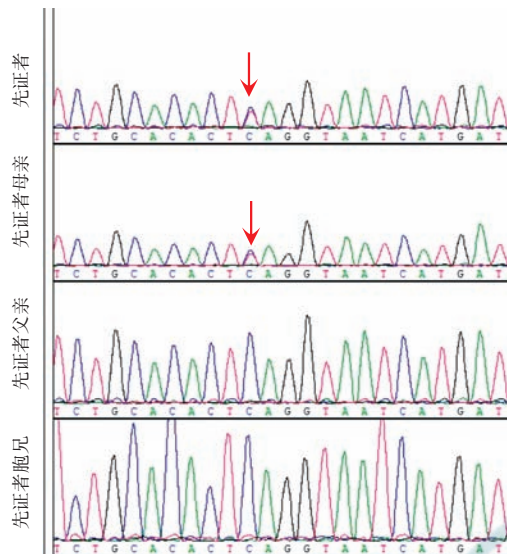


图4 ADOA家系的Sanger测序结果 先证者及其母亲 *OPA1* 基因携带 c.676C>T 变异位点(箭头)

Figure 4 Sequencing results of the ADOA family The proband and her mother had an *OPA1* gene c.676C>T variant site (arrows)

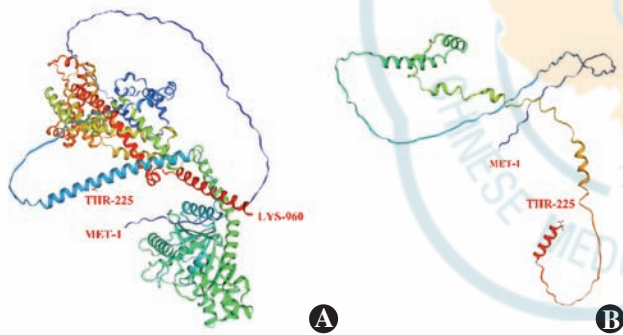


图5 野生型和突变型 *OPA1* p. Gln226Ter 三维结构 A:野生型 B:突变型

Figure 5 3D structure of the wild-type and mutant-type *OPA1* p. Gln226Ter A: Wild-type B: Mutant-type

### 3 讨论

ADOA 的色觉障碍主要为蓝黄色觉异常,视野缺损通常表现为中心暗点,眼底检查可见视盘颞侧苍白,病理改变主要表现为视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡和视神经纤维丢失<sup>[6]</sup>。图形 VEP 记录不到或峰时延长,图形 ERG N95 波和 P50 波振幅比值降低<sup>[1]</sup>。*OPA1* 基因变异患者 RNFL 和视盘的 RGCs 层变薄。本研究先证者及其母亲视盘及盘周 RNFL 厚度部分区域变薄,先证者青少年时期出现视力下降,左眼为主,与 ADOA 症状吻合。其母亲视力轻度下降,日常生活未受明显影响,但 RNFL 厚度也变薄。同时,先证者黄斑区 GCC 轻度变薄,可能与 *OPA1* 基因变异导致 RNFL 平均厚度变薄有关。

已报道的 *OPA1* 基因变异大部分为截短变异,变

异大多数会导致翻译提前终止<sup>[7]</sup>,它们可能是无效等位基因,因而单倍体功能不全被认为是 *OPA1* 基因相关 ADOA 的主要致病机制<sup>[8]</sup>。*OPA1* 蛋白在线粒体中发挥重要作用,其功能丧失通常会损害线粒体生物功能的完整性、ATP 水平及其结构,从而导致细胞对线粒体凋亡和其他形式的细胞死亡较敏感<sup>[9]</sup>。本研究发现的 *OPA1* 基因 c.676C>T 变异位点推测可导致无义介导的 mRNA 降解,使突变型蛋白较野生型缩短,进而发生功能改变。

本研究在先证者中发现了新的 *OPA1* 基因变异,表现为双眼视力缓慢下降和视神经萎缩,该变异影响 GTPase 结构域。GTPase 结构域是一个高度保守的结构域,其活性受损会导致线粒体内膜结构不稳定和质子泄漏不平衡,从而导致膜电位降低<sup>[10-11]</sup>。因此,我们推测 GTPase 结构域变异是导致该家系出现 ADOA 表型的原因。大多数 GTPase 结构域变异患者常伴有听力、肌电图异常等眼外表现<sup>[12-14]</sup>,但本研究先证者听力未受影响,肌电图检查亦未出现明显异常,说明其尚未出现全身病变。

本研究中先证者母亲图形 VEP 检查未见明显异常,说明虽然其 RNFL 变薄,但功能尚未受到明显影响;但 ERG 结果显示其视网膜功能轻度降低,左眼稍重;推测可能是视网膜视锥细胞功能出现轻度损伤。先证者母亲为中年女性,视网膜细胞功能出现轻度异常也很常见,由于其智力低下,检查配合程度有限,未进一步探讨其 ERG 轻度异常的原因。研究发现,在携带相同 *OPA1* 变异的家族之间和家族内部可观察到高度临床异质性,这是由于 *OPA1* 相关疾病的外显率在 43%~88%<sup>[15-17]</sup>。我们推测本家系中可能存在尚未确定的修饰因子,这些修饰因子调节 ADOA 的表型表达。

目前,ADOA 仍缺少有效的治疗方法。Sarzi 等<sup>[18]</sup>制作了视力丧失的转基因小鼠模型,并在巨细胞病毒启动子控制下进行了携带人 *OPA1* cDNA 腺相关病毒的玻璃体内注射,证明了基因治疗对该模型有效,也为 ADOA 基因治疗带来了希望。

综上,本家系中 *OPA1* 基因变异的发病机制存在明显异质性,需要进一步研究其功能变化机制。该 ADOA 家系患者表现为青少年时期发病的双眼视神经萎缩,左眼为主;*OPA1* 基因 c.676C>T 变异可能为该 ADOA 家系致病变异位点,该变异位点为首次报道。本研究丰富了 *OPA1* 基因的变异谱系,对该家系基因型和表型分析具有临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

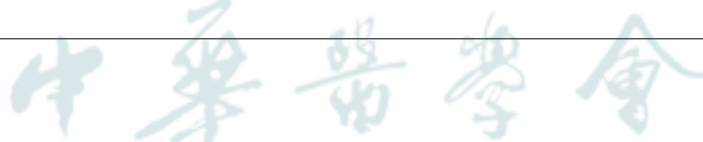
**作者贡献声明** 王莉红: 酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草及修改文章; 王志立、陈晓: 实施研究、采集数据、分析/解释数据; 魏嘉、陈慷: 酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据; 崔龙江: 酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

## 参考文献

- [1] 中国眼遗传病诊疗小组, 中国眼科遗传联盟. 眼遗传病基因诊断方法专家共识[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(7): 481-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.001.
- [2] Arruti N, Rodríguez-Solana P, Nieves-Moreno M, et al. *OPA1* dominant optic atrophy: diagnostic approach in the pediatric population[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(1): 465-478. DOI: 10.3390/cimb45010030.
- [3] Ferro Desideri L, Traverso CE, Iester M. Current treatment options for treating *OPA1*-mutant dominant optic atrophy[J]. Drugs Today (Barc), 2022, 58(11): 547-552. DOI: 10.1358/dot.2022.58.11.3448291.
- [4] Skidd PM, Lessell S, Cestari DM. Autosomal dominant hereditary optic neuropathy (ADOA): a review of the genetics and clinical manifestations of ADOA and ADOA+[J]. Semin Ophthalmol, 2013, 28(5-6): 422-426. DOI: 10.3109/08820538.2013.825296.
- [5] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.
- [6] Del Dotto V, Fogazza M, Lenaers G, et al. *OPA1*: how much do we know to approach therapy? [J]. Pharmacol Res, 2018, 131: 199-210. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.018.
- [7] Kurosaki T, Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay in humans at a glance[J]. J Cell Sci, 2016, 129(3): 461-467. DOI: 10.1242/jcs.181008.
- [8] Weisschuh N, Schimpf-Linzenbold S, Mazzola P, et al. Mutation spectrum of the *OPA1* gene in a large cohort of patients with suspected dominant optic atrophy: identification and classification of 48 novel variants[J/OL]. PLoS One, 2021, 16(7): e0253987[2024-25-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242285/. DOI: 10.1371/journal.pone.0253987.
- [9] Kushnareva YE, Gerencser AA, Bossy B, et al. Loss of *OPA1* disturbs cellular calcium homeostasis and sensitizes for excitotoxicity[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(2): 353-365. DOI: 10.1038/cdd.2012.128.
- [10] Wong D, Harvey JP, Jurkute N, et al. *OPA1* dominant optic atrophy: pathogenesis and therapeutic targets[J]. J Neuroophthalmol, 2023, 43(4): 464-474. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001830.
- [11] Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial retinopathies[J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 210[2024-05-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008635/. DOI: 10.3390/ijms23010210.
- [12] Ahmad KE, Davis RL, Sue CM. A novel *OPA1* mutation causing variable age of onset autosomal dominant optic atrophy plus in an Australian family[J]. J Neurol, 2015, 262(10): 2323-2328. DOI: 10.1007/s00415-015-7849-6.
- [13] Kane MS, Alban J, Desquiret-Dumas V, et al. Autophagy controls the pathogenicity of *OPA1* mutations in dominant optic atrophy[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2284-2297. DOI: 10.1111/jcmm.13149.
- [14] Baker N, Wade S, Triolo M, et al. The mitochondrial protein *OPA1* regulates the quiescent state of adult muscle stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(9): 1315-1332. DOI: 10.1016/j.stem.2022.07.010.
- [15] Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies[J]. Handb Clin Neurol, 2023, 194: 23-42. DOI: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00010-5.
- [16] Toomes C, Marchbank NJ, Mackey DA, et al. Spectrum, frequency and penetrance of *OPA1* mutations in dominant optic atrophy[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(13): 1369-1378. DOI: 10.1093/hmg/10.13.1369.
- [17] Thiselton DL, Alexander C, Taanman JW, et al. A comprehensive survey of mutations in the *OPA1* gene in patients with autosomal dominant optic atrophy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(6): 1715-1724.
- [18] Sarzi E, Seveno M, Piro-Mégy C, et al. *OPA1* gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a dominant optic atrophy mouse model[J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2468[2024-05-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410463/. DOI: 10.1038/s41598-018-20838-8.

(收稿日期: 2024-05-15 修回日期: 2024-08-23)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)



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 ng/L $\pm$ 18.2 ng/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*。

根据国家质量技术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<sub>2</sub>O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH<sub>2</sub>O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)