

· 综 述 ·

IMPG2 基因变异致病性及相关研究进展

刘慧心 综述 睢瑞芳 审校

北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

【摘要】 *IMPG2* 基因变异可引起遗传性视网膜营养不良 (inherited retinal dystrophies, IRD)。 *IMPG2* 相关 IRD 存在临床表型异质性, 既可表现为视网膜色素变性, 也可表现为卵黄样黄斑营养不良, 少数病例表现为 Stargardt 样黄斑营养不良表型。变异类型与临床表型存在一定相关性, 视网膜色素变性中多见于 *IMPG2* 复合杂合/纯合变异, 呈常染色体隐性遗传, 而卵黄样黄斑营养不良表型中多见于 *IMPG2* 杂合变异, 呈常染色体显性遗传, 且存在外显不全特征。在视网膜中, *IMPG2* 由光感受器表达, 参与编码光感受器间基质成分, 但致病机制尚未明确。研究发现, *IMPG2* 基因变异可能与光感受器间基质成分异常定位、视网膜能量代谢障碍和自噬功能受损等有关。本文就 *IMPG2* 相关 IRD 临床表型及其致病机制研究进行综述, 以期对疾病诊治和研究提供理论支持。

【关键词】 *IMPG2*; 视网膜色素变性; 卵黄样黄斑营养不良; 致病机制**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (CIFMS 2021-I2M-1-003)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240117-00020

Advances in the pathogenicity of *IMPG2* gene variations and related research

Liu Huixin, Sui Ruifang

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

【Abstract】 *IMPG2* gene variations can cause inherited retinal dystrophy (IRD). The clinical phenotypes of *IMPG2* related IRD are heterogeneous, including retinitis pigmentosa, vitelliform macular dystrophy and occasionally Stargardt-like macular dystrophy. There is a certain correlation between the variation type and the clinical phenotype. The compound heterozygous/homozygous *IMPG2* variations predominantly cause autosomal recessive retinitis pigmentosa, while heterozygous mutations is typically associated with autosomal dominant vitelliform macular dystrophy showing incomplete dominance. *IMPG2* expressed by retinal photoreceptors encodes interphotoreceptor matrix, though its pathogenesis remains unclear. Studies suggest variations may cause mislocalization of matrix components, aberrant energy metabolism and impaired autophagy in the retina. This review summarizes *IMPG2*-related IRD phenotypes and advances in pathogenic mechanisms, providing theoretical support for clinical diagnosis, therapy and research.

【Key words】 *IMPG2*; Retinitis pigmentosa; Vitelliform macular dystrophy; Pathogenic mechanism**Fund program:** CAMS Innovation Fund for Medical Science (CIFMS 2021-I2M-1-003)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240117-00020

遗传性视网膜营养不良 (inherited retinal dystrophy, IRD) 是一组遗传性视网膜退行性疾病的总称, 以光感受器、视网膜色素上皮细胞和视网膜内层功能障碍导致进行性视力丧失为特征^[1-2]。IRD 是严重视力丧失的主要原因, 其人群患病率约为 1/3 000^[3]。IRD 具有复杂的临床和遗传异质性, 已发现 50 多种不同临床亚型, 可分为非综合征性和综合征性 2 大类, 非综合征性 IRD 包括视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 和黄斑营养不良等, 综合征性 IRD 包括 Usher 综合征和 Bardet-Biedl 综合征等^[4-5]。目前已鉴定出 300 多个 IRD 致病基因, 表现为

多种遗传模式, 包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X 连锁遗传以及线粒体遗传^[6-7]。

IMPG2 是 IRD 的致病基因之一, 其变异可引起不同的临床表型, 较为常见的是 RP 和成人型卵黄样黄斑营养不良 (adult vitelliform macular dystrophy, AVMD), 后者表现出一定的外显不全特征^[8]。此外 *IMPG2* 变异患者还可表现为 Stargardt 样黄斑营养不良^[9]。*IMPG2* 基因编码光感受器间基质蛋白多糖 2 (interphotoreceptor matrix proteoglycan 2, IMPG2), 是光感受器间基质 (interphotoreceptor matrix, IPM) 的主要成分之一, 与 IMPG1

存在相互作用^[10]。目前, *IMPG2* 功能及其 IRD 致病机制尚不明确。本文总结 *IMPG2* 相关 IRD 的临床表型及相关研究进展, 以期对疾病的诊断、治疗及进一步研究提供理论支持。

1 *IMPG2* 的分子结构与表达特征

1.1 *IMPG2* 及其编码蛋白

IMPG2 定位于人类染色体 3q12.3, 包含 19 个外显子, 编码 1 241 个氨基酸^[11]。该基因序列在人与小鼠之间显著保守, 预测结构相似, 包含多个糖基化位点、C 端疏水肽段、表皮生长因子样结构域以及透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 结合基序等^[11-12] (图 1A)。蛋白结构的相似性为应用小鼠模型进行疾病研究提供了依据。

IMPG2 蛋白的表皮生长因子样结构域含有天冬酰胺残基, 与钙结合相关, 提示 *IMPG2* 蛋白可能参与光感受器在光刺激下启动细胞外钙释放的生理过程^[13-14]。*IMPG2* 蛋白可通过 HA 结合基序与 HA 和硫酸软骨素结合, 起到稳定 IPM 结构的作用^[15-16]。C 端疏水肽段是跨膜结构域, *IMPG2* 蛋白可借此锚定于细胞膜上, 而 *IMPG1* 蛋白没有疏水肽段, 这构成了二者功能差异的基础^[17] (图 1B)。

IMPG2 蛋白与 *IMPG1* 蛋白具有相同的 2 个 SEA (Sperm protein, Enterokinase and Agrin) 结构域: SEA-1 与 SEA-2。SEA 结构域与蛋白水解有关, 研究证实 *IMPG2* 蛋白在细胞内发生蛋白水解后可产生 2 个亚基, 即膜附着肽和细胞外肽, 细胞外肽通过与 *IMPG1* 相互作用扩散到光感受器周围^[10]。

1.2 *IMPG2* 的表达特征

IMPG2 主要在松果体细胞和视网膜光感受器中表达, 而在其他器官组织中含量较少或检测不到^[18]。在松果体中, *IMPG2* 编码产物主要分布于细胞内; 而在视网膜组织中, 该蛋白则分布于光感受器周围, 即细胞外基质中^[15]。

动物实验显示, *IMPG2* 在大鼠或小鼠胚胎发育早期即开始表达; 在胚胎期第 15~16 天可在视网膜中检测到 *IMPG2* mRNA 表达, 在出生后第 5~8

天可在 IPM 中检测到蛋白产物^[12,19]。初次检测到蛋白产物时的视网膜发育时期与光感受器外节延伸时期一致, 提示 *IMPG2* 可能参与光感受器的发育、成熟^[19]。而在人胚胎发育过程中, 与 *IMPG1* 等其他 IPM 成分不同, *IMPG2* 仅于视网膜发育后期表达。视网膜类器官培养第 150 天仍未检测到 *IMPG2* 的表达, 提示 *IMPG2* 可能仅在人视网膜光感受器的功能成熟与维持中发挥作用^[20]。

2 *IMPG2* 变异相关临床表型

目前已检测出的 IRD 致病基因中, *IMPG2* 出现频率约为 2.8%^[8]。已报道的与 *IMPG2* 变异相关的临床表型包括 RP、AVMD 以及 Stargardt 样黄斑营养不良。

2.1 RP

IMPG2 相关的 RP 表型表现为常染色体隐性遗传 RP (autosomal recessive retinitis pigmentosa, ARRP) (图 2A)。患者表现为早发性眼底视网膜色素沉着, 伴进行性视野缺损和不同程度视力下降^[21]。部分 ARRP 患者合并近视和黄斑病变^[22]。一项病例回顾分析总结了 17 例 *IMPG2* 相关 ARRP 患者的临床特征, 患者平均发病年龄为 10.5 岁, 以夜盲、视力下降、视野缺损等症状起病, 眼底可见 RP 典型表现, 包括视盘苍白、血管变细、骨细胞样色素沉着及脉络膜毛细血管萎缩等, 所有患者均具有不同程度的黄斑病变, 包括黄斑区色素上皮细胞微斑、牛眼征和黄斑区脉络膜视网膜萎缩等^[23]。因此合并黄斑病变可

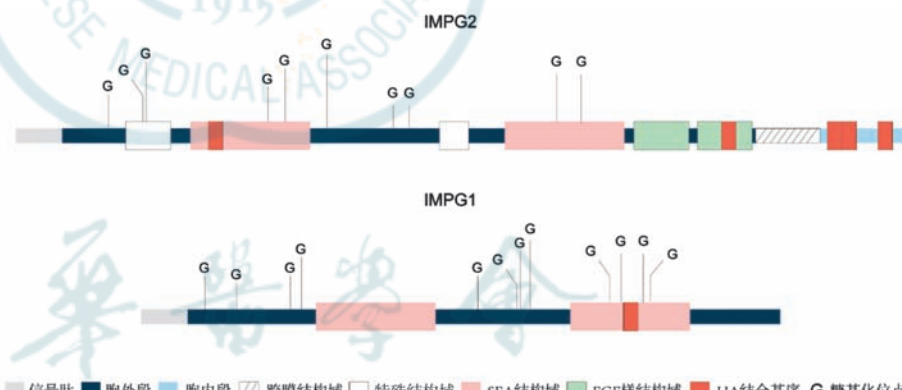


图 1 人类 *IMPG2* 与 *IMPG1* 蛋白质二级结构预测 根据 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 和 UniProtKB/Swiss-Prot (<http://www.uniprot.org>) 数据绘制

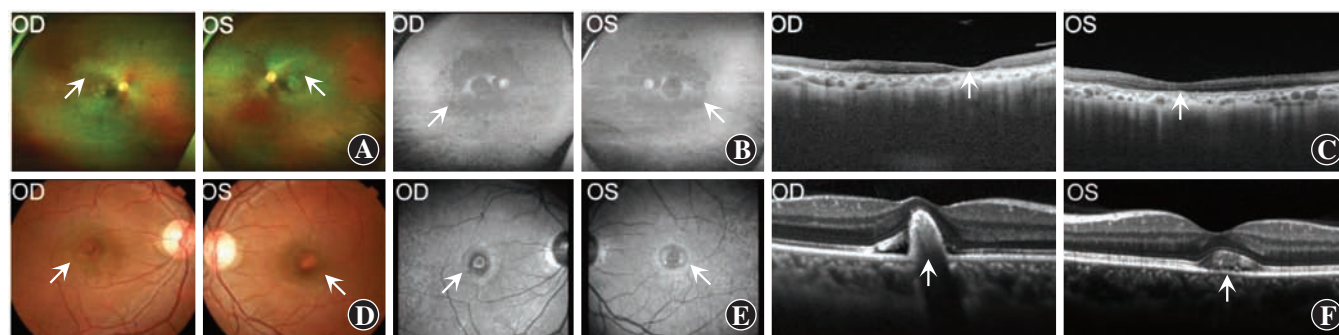


图 2 *IMPG2* 变异相关 ARRP 和 AVMD 患者多模态影像检查图像 A~C: ARRP 患者眼底照相、眼底自发荧光及光学相干断层扫描检查图像 眼底可见色素沉着、后极部大范围低荧光及椭圆体带消失 (箭头) D~F: AVMD 患者眼底照相、眼底自发荧光及光学相干断层扫描检查图像 可见黄斑卵黄样病变、黄斑区低荧光以及中心凹下物质沉积 (箭头) OS: 左眼; OD: 右眼

能是 *IMPG2* 相关 ARRP 的特征之一。

ARRP 表型的患者中,多见 *IMPG2* 纯合变异或复合杂合变异,其杂合变异携带者通常不表现出临床症状和病理改变。但也有研究显示,部分杂合变异携带者可出现黄斑区局灶性视网膜色素上皮增厚^[24]。

2.2 AVMD

IMPG2 还可引起 AVMD (图 2B), 通常呈常染色体显性遗传。患者表现为晚发性、中度视力损害,可见中央凹抬高、视网膜色素上皮层上方卵黄样物质沉积,视网膜色素上皮层受累较轻^[25-26]。上述眼底表现与 BEST 病相似,区别在于 AVMD 患者视网膜电图光峰/暗谷比正常,而 BEST 病患者中该值下降。对 *BEST1/PRPH2* 阴性卵黄样黄斑营养不良患者进行致病变异筛选,发现 *IMPG1* 与 *IMPG2* 变异约占 8%,二者临床特征相似,均表现为双侧、圆顶状中心凹淡黄色物质积聚,但 *IMPG1* 变异患者的临床症状往往更严重^[27]。多模态自适应光学成像检查进一步证明了 *IMPG2* 所引起的病理改变主要集中于视锥细胞,而对视网膜色素上皮细胞功能影响不大^[28]。

AVMD 表型也存在一定的临床异质性。在一项 17 例 AVMD 患者的随访研究中,中位发病年龄为 45 岁,且并非所有眼底显著黄斑病变者均伴有卵黄样物质沉积^[26]。此外还观察到了视网膜色素上皮的局灶性萎缩,其中 5 例患者仅有黄斑区病理改变而无临床症状;其中 8 例患者的黄斑区卵黄样物质沉积可能有不同的结局,部分患者病变稳定存在或进一步加重,多数患者病变可部分或完全吸收,但总体视力相对黄斑病变变化程度保持稳定^[26]。通常 *IMPG2* 变异所引起的病理改变呈双侧对称,但部分患者双眼受累程度可存在显著差异。既往文献报道存在单眼 *IMPG2* 相关 AVMD 病例,患者表现为左眼黄斑区黄色病灶、自发荧光增强、中心凹下高反射物质积聚,随访 10 年病变进行性加重,而右眼未见病理改变^[29]。

AVMD 表型中,通常为 *IMPG2* 杂合变异致病^[25]。但在部分家系中,携带相同致病变异的成员可能表现为无症状或不伴病理改变^[30]。提示 *IMPG2* 变异的致病性可能存在一定程度的外显不全。

2.3 Stargardt 样黄斑营养不良

此外,*IMPG2* 变异也可引起 Stargardt 样黄斑营养不良。有文献报道常染色体隐性遗传 Stargardt 样黄斑营养不良一家系,先证者均为青少年,表现为不同程度的视力下降和夜盲,黄斑区存在金箔样病变,光学相干断层检查可见黄斑区萎缩,荧光素血管造影示“脉络膜湮灭征”;杂合变异携带者表型正常^[9]。

2.4 变异与表型相关性

通过查阅 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) 数据库,本文摘取了部分有文献支持的 *IMPG2* 编码区致病变异/可能致病变异信息,并与临床表型进行联系 (图 3)。结果显示,在 *IMPG2* 蛋白质序列全长中,致病变异位点呈散在分布,未表现出区域偏好性。

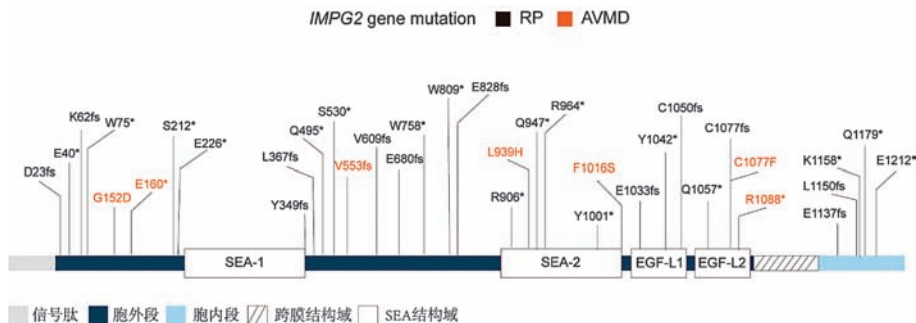


图 3 不同临床表型中 *IMPG2* 变异类型分布 根据 ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) 数据绘制 RP:视网膜色素变性;AVMD:成人型卵黄样黄斑营养不良

但在 2 种临床表型中,*IMPG2* 变异类型存在差异。在 RP 中,*IMPG2* 的变异以无义变异和移码变异多见,理论上可导致终止密码子提前引入,影响完整肽链合成,产生截短蛋白。因此推测变异导致的 *IMPG2* 蛋白质功能丧失可能是进展为较为严重 RP 表型的原因。而在 AVMD 中,尽管样本量稀少,仍可见错义变异比例增大。变异类型的差异意味着不同表型中蛋白质功能或其对细胞的影响发生了截然不同的变化,可以为进一步的致病机制研究提供一些线索。

3 *IMPG2* 致病机制研究

尽管目前对 *IMPG2* 的生理功能已有一定了解,但其致病机制仍旧不明。现有研究已在 *IMPG2* 参与蛋白定位、视网膜自噬和能量代谢等方面获得一些实验结果。

部分研究提示 *IMPG2* 相关蛋白异常定位与视网膜病理改变存在关联。在 *CEP290* 和 *NPHP1* 相关视网膜变性小鼠中,均观察到 *IMPG2* 等内节蛋白在光感受器外节大量积聚,提示 *IMPG2* 蛋白定位异常可能是视网膜发生病理改变的重要环节^[31-32]。此外,研究发现 *IMPG2* 蛋白与 *IMPG1* 蛋白存在相互联系。敲除 *IMPG2* 后小鼠视网膜下间隙出现 *IMPG1* 蛋白异常积聚,而同时 *IMPG1/IMPG2* 敲除小鼠的视网膜形态和功能正常,推测 *IMPG1* 蛋白异常积聚参与了 *IMPG2* 蛋白功能丧失引发的视网膜病理改变和功能缺陷^[33]。

为进一步探索 *IMPG2* 下游机制,研究发现敲除 *IMPG2* 后小鼠视网膜出现胶质细胞增生、凋亡细胞增多,并伴有内质网应激相关蛋白水平增加,提示 *IMPG2* 蛋白缺失可能与视网膜自噬功能受损有关^[34]。在代谢组学研究结果显示,*IMPG2* 敲除小鼠视网膜中谷氨酸代谢、尿素循环和半乳糖代谢的降低,提示视网膜的能量代谢受到影响^[35]。

除小鼠模型外,视网膜类器官的研究也提示 *IMPG2* 与光感受器外节功能相关。体外诱导 *IMPG2* 变异的视网膜类器官表现出光感受器外节层的缺失。而将该类器官移植到大鼠视网膜下,与体外培养相比,光感受器外节缺陷可得到一定程度恢复,推测 *IMPG2* 参与早期光感受器外节的生长,但并非其生长所必需的;而晚期病理改变或与 *IMPG2* 变异导致 IPM 对物理刺激不耐受有关^[36-37]。

4 小结

IMPG2 是 IRD 的致病基因之一,表现为不同的遗传方式和

不同的临床表型,如呈常规染色体隐性遗传的 ARRP、Stargardt 样黄斑营养不良和呈常染色体显性遗传的 AVMD。即使在同一基因型 IRD 中,也存在较大的临床异质性。在常染色体显性遗传方式中, *IMPG2* 变异还表现出了一定的外显不全特征。 *IMPG2* 变异导致的相关蛋白定位异常、视网膜能量代谢异常、自噬功能受损等可能参与了 IRD 病理进程,导致视网膜发育后期光感受器的成熟障碍。但由于 IPM 成分和功能的复杂性,以及 *IMPG2* 相关临床表型的异质性,其致病机制研究仍面临较大的挑战。未来可结合多组学技术明确 *IMPG2* 与光感受器间基质蛋白的相互作用,整合全基因组关联研究挖掘遗传修饰因子,结合环境暴露解码临床异质性。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: therapeutics, clinical trials and end points-a review [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2021, 49(3): 270-288. DOI: 10.1111/ceo.13917.
- [2] Malvasi M, Casillo L, Avogaro F, et al. Gene therapy in hereditary retinal dystrophies: the usefulness of diagnostic tools in candidate patient selections[J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13756 [2024-10-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37762059>. DOI: 10.3390/ijms241813756.
- [3] Pinilla I, Maneu V, Campello L, et al. Inherited retinal dystrophies: role of oxidative stress and inflammation in their physiopathology and therapeutic implications [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(6): 1086. DOI: 10.3390/antiox11061086.
- [4] Hohman TC. Hereditary retinal dystrophy [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 242: 337-367. DOI: 10.1007/164_2016_91.
- [5] Schneider N, Sundaresan Y, Gopalakrishnan P, et al. Inherited retinal diseases: linking genes, disease-causing variants, and relevant therapeutic modalities[J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89: 101029 [2024-10-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34839010>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101029.
- [6] Manley A, Meshkat BI, Jablonski MM, et al. Cellular and molecular mechanisms of pathogenesis underlying inherited retinal dystrophies [J]. Biomolecules, 2023, 13(2): 271. DOI: 10.3390/biom13020271.
- [7] 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.
- [8] Jaffal L, Joumaa H, Noureldine J, et al. The genetic landscape of inherited retinal dystrophies in Arabs[J]. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 89. DOI: 10.1186/s12920-023-01518-7.
- [9] Chatterjee S, Gupta S, Chaudhry VN, et al. Whole exome sequencing identifies a novel splice-site mutation in *IMPG2* gene causing Stargardt-like juvenile macular dystrophy in a north Indian family[J/OL]. Gene, 2022, 816: 146158 [2024-10-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34990796> DOI: 10.1016/j.gene.2021.146158.
- [10] Mitchell B, Coulter C, Geldenhuys WJ, et al. Interphotoreceptor matrix proteoglycans IMPG1 and IMPG2 proteolyze in the SEA domain and reveal localization mutual dependency[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15535 [2024-10-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36109576>. DOI: 10.1038/s41598-022-19910-1.
- [11] Kuehn MH, Hageman GS. Molecular characterization and genomic mapping of human IPM 200, a second member of a novel family of proteoglycans[J]. Mol Cell Biol Res Commun, 1999, 2(2): 103-110. DOI: 10.1006/mcbr.1999.0161.
- [12] Chen Q, Lee JW, Nishiyama K, et al. SPACRCAN in the interphotoreceptor matrix of the mouse retina: molecular, developmental and promoter analysis[J]. Exp Eye Res, 2003, 76(1): 1-14. DOI: 10.1016/s0014-4835(02)00273-7.
- [13] Selander-Sunnerhagen M, Ullner M, Persson E, et al. How an epidermal growth factor (EGF)-like domain binds calcium. High resolution NMR structure of the calcium form of the NH2-terminal EGF-like domain in coagulation factor X [J/OL]. J Biol Chem, 1992, 267(27): 19642-19649 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527084>. DOI: 10.2210/pdb1ccf/pdb.
- [14] Gold GH, Korenbrot JJ. Light-induced calcium release by intact retinal rods[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1980, 77(9): 5557-5561. DOI: 10.1073/pnas.77.9.5557.
- [15] Acharya S, Foletta VC, Lee JW, et al. SPACRCAN, a novel human interphotoreceptor matrix hyaluronan-binding proteoglycan synthesized by photoreceptors and pinealocytes[J]. J Biol Chem, 2000, 275(10): 6945-6955. DOI: 10.1074/jbc.275.10.6945.
- [16] Chen Q, Cai S, Shadrach KG, et al. Spacrcan binding to hyaluronan and other glycosaminoglycans. Molecular and biochemical studies[J/OL]. J Biol Chem, 2004, 279(22): 23142-23150 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044457>. DOI: 10.1074/jbc.M401584200.
- [17] Acharya S, Rodriguez IR, Moreira EF, et al. SPACR, a novel interphotoreceptor matrix glycoprotein in human retina that interacts with hyaluronan[J/OL]. J Biol Chem, 1998, 273(47): 31599-31606 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813076>. DOI: 10.1074/jbc.273.47.31599.
- [18] Wang X, Brownstein MJ, Young WS 3rd. Sequence analysis of PG10.2, a gene expressed in the pineal gland and the outer nuclear layer of the retina[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1996, 41(1-2): 269-278. DOI: 10.1016/0169-328x(96)00107-6.
- [19] Foletta VC, Nishiyama K, Rayborn ME, et al. SPACRCAN in the developing retina and pineal gland of the rat: spatial and temporal pattern of gene expression and protein synthesis[J]. J Comp Neurol, 2001, 435(3): 354-363. DOI: 10.1002/cne.1035.
- [20] Felemban M, Dorgau B, Hunt NC, et al. Extracellular matrix component expression in human pluripotent stem cell-derived retinal organoids recapitulates retinogenesis *in vivo* and reveals an important role for IMPG1 and CD44 in the development of photoreceptors and interphotoreceptor matrix[J]. Acta Biomater, 2018, 74: 207-221. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.023.
- [21] Bandah-Rozenfeld D, Collin RW, Banin E, et al. Mutations in *IMPG2*, encoding interphotoreceptor matrix proteoglycan 2, cause autosomal-recessive retinitis pigmentosa [J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(2): 199-208. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.004.
- [22] Bocquet B, Marzouka NA, Hebrard M, et al. Homozygosity mapping in autosomal recessive retinitis pigmentosa families detects novel mutations [J]. Mol Vis, 2013, 19: 2487-2500.
- [23] van Huet RA, Collin RW, Siemiatkowska AM, et al. *IMPG2*-associated retinitis pigmentosa displays relatively early macular involvement[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6): 3939-3953. DOI: 10.1167/iov.14-14129.
- [24] Khan AO, Al Teneiji AM. Homozygous and heterozygous retinal phenotypes in families harbouring *IMPG2* mutations [J]. Ophthalmic Genet, 2019, 40(3): 247-251. DOI: 10.1080/13816810.2019.1627467.
- [25] Meunier I, Manes G, Bocquet B, et al. Frequency and clinical pattern of vitelliform macular dystrophy caused by mutations of interphotoreceptor matrix IMPG1 and IMPG2 genes[J]. Ophthalmology, 2014, 121(12): 2406-2414. DOI: 10.1016/j.optha.2014.06.028.
- [26] Birtel J, Caswell R, De Silva SR, et al. *IMPG2*-related maculopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2024, 258: 32-42. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.10.002.
- [27] Brandl C, Schulz HL, Charbel Issa P, et al. Mutations in the genes for interphotoreceptor matrix proteoglycans, *IMPG1* and *IMPG2*, in patients with vitelliform macular lesions[J/OL]. Genes (Basel), 2017, 8(7): 170 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644393>. DOI: 10.3390/genes8070170.
- [28] Liu T, Aguilera N, Bower AJ, et al. Photoreceptor and retinal pigment



- epithelium relationships in eyes with vitelliform macular dystrophy revealed by multimodal adaptive optics imaging[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(8): 27. DOI: 10. 1167/iov. 63. 8. 27.
- [29] Georgiou M, Chauhan MZ, Michaelides M, et al. *IMPG2*-associated unilateral adult onset vitelliform macular dystrophy [J/OL]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2022, 28: 101699 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36118280>. DOI: 10. 1016/j. ajoc. 2022. 101699.
- [30] Vázquez-Domínguez I, Li C, Fadaie Z, et al. Identification of a complex allele in *IMPG2* as a cause of adult-onset vitelliform macular dystrophy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(5): 27. DOI: 10. 1167/iov. 63. 5. 27.
- [31] Datta P, Hendrickson B, Brendalen S, et al. The myosin-tail homology domain of centrosomal protein 290 is essential for protein confinement between the inner and outer segments in photoreceptors[J/OL]. J Biol Chem, 2019, 294(50): 19119-19136 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31694913>. DOI: 10. 1074/jbc. RA119. 009712.
- [32] Datta P, Cribbs JT, Seo S. Differential requirement of NPHP1 for compartmentalized protein localization during photoreceptor outer segment development and maintenance [J/OL]. PLoS One, 2021, 16(5): e0246358 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33961633>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0246358.
- [33] Salido EM, Ramamurthy V. Proteoglycan *IMPG2* shapes the interphotoreceptor matrix and modulates vision[J]. J Neurosci, 2020, 40(20): 4059-4072. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2994-19. 2020.
- [34] Xu H, Qu C, Gan L, et al. Deletion of the *Impg2* gene causes the degeneration of rod and cone cells in mice[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(10): 1624-1634. DOI: 10. 1093/hmg/ddaa062.
- [35] Xu R, Wang Y, Du J, et al. Retinal metabolic profile on *IMPG2* deficiency mice with subretinal lesions[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1415: 457-463. DOI: 10. 1007/978-3-031-27681-1_67.
- [36] Mayerl SJ, Bajgai S, Ludwig AL, et al. Human retinal organoids harboring *IMPG2* mutations exhibit a photoreceptor outer segment phenotype that models advanced retinitis pigmentosa[J]. Stem Cell Reports, 2022, 17(11): 2409-2420. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2022. 09. 004.
- [37] Olivier G, Corton M, Intartaglia D, et al. Pathogenic variants in *IMPG1* cause autosomal dominant and autosomal recessive retinitis pigmentosa [J]. J Med Genet, 2021, 58(8): 570-578. DOI: 10. 1136/jmedgenet-2020-107150.

(收稿日期: 2024-11-10 修回日期: 2025-06-29)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)

ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)

BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)

DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)

EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)

EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)

ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)

ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)

FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)

FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)

GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)

IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)

IL: 白细胞介素 (interleukin)

IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)

IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)

LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)

ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)

LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)

miRNA: 微小 RNA (microRNA)

MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)

mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)

MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)

NF: 核转录因子 (nuclear factor)

OCT: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography)

OR: 优势比 (odds ratio)

PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)

PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)

RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)

POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)

RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)

RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)

RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)

RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)

S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)

shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)

siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)

α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)

TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)

TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)

TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)

UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)

VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)

VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)

