

· 综 述 ·

真性小眼球基因型与表型关联性研究进展

傅语潇¹ 综述 陶靖² 王序文¹ 审校¹中国医学科学院/北京协和医学院医学信息研究所, 北京 100020; ²首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室, 北京 100730

通信作者: 陶靖, Email: taojing@mail. ccmu. edu. cn; 王序文, Email: wang. xuwen@imicams. ac. cn

【摘要】 真性小眼球(NNO)是一种以眼球整体缩小为显著特征的具有遗传性的先天性眼部发育异常性疾病,在全球范围内发病率均较低,属于罕见病。真性小眼球的遗传方式包括常染色体显性和隐性遗传,目前已报道至少有 6 个基因(*PRSS56*、*MFRP*、*TMEM98*、*MYRF*、*CRB1* 和 *BEST1*)与该疾病的发病相关,亦有散发病例报道。其常见表型主要包括短眼轴、高度远视、易并发闭角型青光眼、葡萄膜渗漏综合征等,不同基因型 NNO 呈现出的临床表型具有显著差异性。有关 NNO 的基因型与表型关联性的研究为临床早期干预提供了重要依据,但由于罕见病的样本量限制,现有的研究以探讨不同基因型的突变位点以及患者的临床表型为主,难以形成对 NNO 的表型与基因型之间总体关联关系的讨论。本文收集整理了 2010—2024 年期间有关 NNO 的文献报道,旨在从基因突变类型、地区人群等方面对 NNO 的基因型和表型关联性的研究进展予以综述,以期提高对 NNO 的认识度,为研究 NNO 的发生和发展及基因治疗方向提供更多的思路 and 理论依据。

【关键词】 真性小眼球; 基因型; 表型

基金项目: 国家自然科学基金(61906214)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20250116-00016

Research progress on the correlation between genotypes and phenotypes of nanophthalmos

Fu Yuxiao¹, Tao Jing², Wang Xuwen¹¹Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100020, China; ²Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Tao Jing, Email: taojing@mail. ccmu. edu. cn; Wang Xuwen, Email: wang. xuwen@imicams. ac. cn

【Abstract】 Nanophthalmos (NNO) is a hereditary, congenital, ocular developmental disorder characterized by shortening of the entire eyeball. It has a low incidence worldwide and is considered a rare disease. Genetic modes of nanophthalmos include autosomal dominant and recessive inheritance, and sporadic cases have also been reported. Currently, at least six genes, including *PRSS56*, *MFRP*, *TMEM98*, *MYRF*, *CRB1* and *BEST1*, have been reported to be associated with the onset of this disease. Common pathological phenotypes include short axial length, high hyperopia, and a high tendency to be complicated by angle-closure glaucoma and uveal effusion syndrome, etc. Different NNO genotypes show significant differences in clinical phenotypes. Studies on the correlation between NNO genotypes and phenotypes have provided an important basis for early clinical intervention. However, due to the limited sample size of rare diseases, existing studies mainly focus on exploring the variant sites of different genotypes and the clinical phenotypes of patients. It is difficult to form a discussion on the overall correlation between the phenotypes and genotypes of NNO. This article collects and sorts out the research reports on NNO from 2010 to 2024, aiming to review the research progress on the correlation between genotypes and phenotypes of NNO from aspects such as gene mutation types and regional populations, in order to improve the understanding of NNO and provide more ideas and theoretical basis for studying its occurrence and development as well as gene therapy.

【Key words】 Nanophthalmos; Genotype; Phenotype

Fund program: National Natural Science Foundation of China (61906214)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20250116-00016

真性小眼球(nanophthalmos, NNO)是一种较为罕见的先天性眼部发育异常性疾病,属于小眼球症(microphthalmos)中的一种特殊临床亚型^[1]。任何原因引起的眼部发育停滞都会导致小眼球症的发生,按照眼球前后节长度缩短程度可将小眼球症进一步划分为不同类型^[2-3]。其中,仅存在眼后节缩小而眼前

节相对正常属于后部小眼球(posterior microphthalmos, PM),反之则属于相对性前部小眼球(relative anterior microphthalmos, RAM)^[4-5]。眼球前后节均缩短的小眼球症被定义为 NNO,常伴有脉络膜和巩膜增厚^[6]。根据现有流行病学报道,小眼球症在欧美人群中的发病率为 0.002%~0.017%,中国发病率为



0.009%^[7-8],目前相关的流行病学资料未对不同的眼球症亚型进行区分。NNO 患者的眼球虽然很小,但功能和组织结构在一定程度上得以保留^[9-11]。既往文献中 NNO 的诊断标准存在明显差异。Wu 等^[12]认为存在较浅的前房、高度远视、眼轴缩短即可诊断为 NNO。而 Yalvac 等^[13]则认为需要加上晶状体与眼球体积比偏高这一标准。NNO 和 PM 之间是否有区别目前仍存在较大争议,Nowlaty 等^[14]认为两者是同一类疾病;但 Relhan 等^[2]的研究中发现 NNO 和 PM 在角膜大小和曲率、前房深度、晶状体厚度以及并发症倾向等表型之间均存在差异。基于上述情况及既往研究,本研究将 NNO 定义为眼轴长度 ≤ 20 mm、巩膜较厚、晶状体相对较大,眼球前后节均缩短且不伴有其他眼部畸形或全身系统性疾病的先天性眼球发育异常疾病。

NNO 的发病机制虽然尚不明确,但表现出很强的遗传倾向,多项研究观察到 NNO 患者有家族聚集的现象,包括许多常染色体显性和隐性遗传的家族性病例报道,散发病例也常有发生^[15-20]。迄今为止,已有多个基因被证实与 NNO 的发病有关,且不同基因型相关的患者呈现出不同严重程度的临床表型^[21]。

NNO 诊断较为复杂,遗传方式多样,且存在眼球拥挤、巩膜增厚等表型极易引发严重的并发症,而且内眼手术风险极高,患者容易出现术中中和术后驱逐性脉络膜出血、恶性青光眼等手术并发症,对视力造成严重损伤,甚至致盲^[22]。准确识别和诊断 NNO 对于选择合适的临床与手术管理策略至关重要。

目前,NNO 尚无有效的根治方法,临床主要采取预防和对症治疗并发症的措施。因此,深入了解其遗传机制不仅有助于发现潜在的遗传标记以实现早期诊断,同时也为开发创新性基因治疗方法提供依据。探索 NNO 基因型和表型之间的关联性可为患者进行个性化治疗提供科学支撑。本综述旨在梳理 NNO 的研究现状,重点探讨其基因型与表型之间的关联性,为该领域的研究提供全面的参考。

1 临床表型

NNO 患者通常视力低下,由于眼轴缩短导致物体成像在视网膜的后面,多表现为高度远视^[4,23]。部分 NNO 患者的眼球会出现巩膜增厚的现象。Tailor 等^[24]认为巩膜增厚是眼球形成的原因,并与葡萄膜渗漏综合征(uveal effusion syndrome, UES)等并发症有关。浅前房是 NNO 的典型表现,也是区分 NNO 和 PM 的重要因素,浅前房增加了 NNO 患者继发闭角型青光眼(angle closure glaucoma, ACG)的风险和手术的难度^[13,25]。角膜异常是 NNO 的一个特征性表现,Relhan 等^[2]的研究发现 NNO 患者均表现出较高的角膜曲率。NNO 患者的晶状体厚度表现为正常或者增厚,但晶状体与眼球体积比通常会显著增加,使得 NNO 患者容易继发 ACG。还有研究报道了 NNO 患者的其他眼部表型,如视网膜和脉络膜的病理性改变,黄斑区视网膜厚度增加、黄斑区视网膜皱褶、黄斑中心凹发育不全、视网膜色素变性、视网膜营养不良、视盘边界不清晰以及视盘拥挤等^[26]。上述表型主要通过询问患者的病史和家族史,并进行全面的眼科检查获得,包括采用标准对数视力表检查最佳矫正视力,Goldmann 压平眼压计检测眼压,裂隙灯显微镜检查眼前节,

IOLMaster 500 检测眼轴长度、前房深度、晶状体厚度等,超声生物显微镜检测房角、巩膜厚度等,光学相干断层扫描检查眼前节,眼部 B 型超声多普勒检查玻璃体、视网膜以及脉络膜等。

2 遗传病因学

目前普遍认为 NNO 发生于胚胎发育早期即胚裂闭合后,眼球发育出现停滞,导致眼球体积较小且不伴有眼部或全身系统性发育缺陷^[27]。NNO 的发病机制尚不明确,但作为具有很强遗传基础和明显遗传倾向的罕见病,已有 *MFRP*、*PRSS56*、*TMEM98*、*MYRF*、*CRB1* 以及 *BEST1* 等 6 个基因被证实与 NNO 相关^[28-30];也有 NNO 散发病例的报道^[4,10]。基因检测方法通常采用全外显子组测序和 Sanger 测序。根据遗传方式可将 NNO 相关基因分为常染色体隐性遗传相关基因 *MFRP*、*PRSS56* 和 *CRB1*,常染色体显性遗传相关基因 *MYRF*、*TMEM98* 和 *BEST1*,其中 *BEST1* 在常染色体隐性遗传研究中有报道(表 1)。

2.1 常染色体隐性遗传相关基因

MFRP 位于染色体 11q23,主要编码一种糖基化跨膜蛋白。*MFRP* 参与胚胎发育及出生后的眼部发育过程,主要在视网膜色素上皮和睫状体上皮中表达^[31]。在婴儿时期,*MFRP* 突变可能会导致某些调节机制的失活,从而造成眼轴的缩短^[10]。*MFRP* 还通过维持视网膜色素在光感受器的功能中起着重要作用^[10],因此携带 *MFRP* 突变的 NNO 患者有发生视网膜色素变性的潜在风险。

PRSS56 位于染色体 2q37.1,编码一种具有 603 个氨基酸的丝氨酸蛋白酶。该酶在巩膜、角膜以及视神经等眼部组织以及其他非眼部组织中均有表达^[32]。*PRSS56* 的致病机制尚不明确。有研究表明,*PRSS56* 在视网膜神经节细胞中高表达^[33]。Nair 等^[34]发现 *PRSS56* 纯合突变小鼠的眼轴缩短,对房角闭合的敏感性更高,表明 *PRSS56* 在眼前后节发育中具有调控作用。此外,还有研究发现,*PRSS56* 和 *MFRP* 之间存在相互作用,两者可能通过影响眼部正视化发育过程中的共同生物途径发挥作用,但具体的机制尚不明确^[15]。

CRB1 位于染色体 1q31.2~1q32.1 之间,编码一种由 1 406 个氨基酸构成的跨膜蛋白,对视网膜神经元的发育至关重要^[35]。其突变通常与 NNO、视网膜色素变性以及 Leber 先天性黑朦等多种遗传性视网膜营养不良疾病有关^[36-37]。

2.2 常染色体显性遗传相关基因

MYRF 位于 11 号染色体,编码一种膜相关的同源三聚体蛋白,属于髓鞘调节因子,在发育和成年期间调节中枢神经系统髓鞘的形成和维持中起重要作用^[38-39]。Garnai 等^[40]通过 *MYRF* 条件性敲除小鼠模型发生视网膜变性和色素脱失的症状证明了 *MYRF* 在视网膜发育中的重要作用,将 *MYRF* 确定为 NNO 的致病基因。

TMEM98 位于染色体 17q11.2,编码一种跨膜蛋白,在虹膜、脉络膜、视网膜色素上皮等眼组织表达^[17]。有研究推测,*TMEM98* 会导致 NNO 患者的巩膜病理性增厚和继发性青光眼的发展^[41];但其导致眼轴缩小的作用尚不明确,仍需要更多的

研究来确定。*MYRF* 和 *TMEM98* 基因之间存在相互作用, *TMEM98* 可作为负反馈调节因子抑制 *MYRF* 的表达^[42]。

BEST1 位于染色体 11q12, 主要表达在视网膜色素上皮, 编码一种整合膜蛋白 bestrophin-1, 主要作用于黄斑^[4]。目前已明确 *BEST1* 基因与 5 种黄斑及视网膜营养不良病变有关, 包括 Best 卵黄样黄斑营养不良、成人型卵黄样黄斑营养不良、显性遗传玻璃体视网膜脉络膜病变、常染色体隐性卵黄样营养不良、后巩膜葡萄肿综合征, 上述病变可统称为 bestrophinopathy^[43]。同时, *BEST1* 也潜在影响整个眼球的发育, 可导致多种眼部异常如短眼轴、远视、浅前房、青光眼等, 约有 42.8%~50.0% 的常染色体隐性卵黄样营养不良患者伴发 ACG。 *BEST1* 变异可引起 NNO 的特征表型, 但 *BEST1* 导致病变和眼部异常的具体遗传机制还有待研究^[44-45]。

表 1 已被证实与 NNO 相关的 6 种基因的突变类型

基因	遗传方式类型	突变类型	参考文献
<i>MFRP</i>	常染色体隐性遗传	无义突变、移码突变、剪接位点突变、拷贝数突变	[8, 10, 31]
<i>PRSS56</i>	常染色体隐性遗传	错义突变、移码突变、框内缺失突变、无义突变	[8, 15, 32-34]
<i>TMEM98</i>	常染色体显性遗传	错义突变	[17, 41, 42]
<i>MYRF</i>	常染色体显性遗传	无义突变、移码突变、剪接位点突变、错义突变	[8, 38-40]
<i>BEST1</i>	常染色体显性遗传	无义突变、错义突变、框移突变	[43-45]
<i>CRB1</i>	常染色体隐性遗传	错义突变、无义突变、移码突变	[35-37]

3 基因型与表型的关联性

不同基因型的 NNO 患者表现出多样化的临床表型, 这种关联的复杂性不仅体现在不同基因之间, 还存在于同一基因的不同突变类型和位点上, 同时可能受到环境因素和表观遗传修饰的影响。通过 PubMed 数据库以检索词“Nanophthalmos”、“*MFRP*”、“*PRSS56*”、“*MYRF*”、“*TMEM98*”、“*BEST1*”以及“*CRB1*”进行检索, 排除“Microphthalmos”、“Posterior microphthalmos”以及“Relative anterior microphthalmos”的干扰, 时间限定 2010 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日, 共检索到 NNO 相关文献 30 篇, 其中基因型与表型关联性分析相关文献 14 篇, 排除未明确确证为 NNO 的文献 2 篇^[6, 8, 17, 21, 28-30, 33, 36-37, 41, 45-60]。基于上述调研的 28 篇文献, 整理有关 NNO 的基因型与表型关联的研究进展, 结果见表 2 和图 1。

目前对于 *MFRP* 和 *PRSS56* 基因相关 NNO 的研究报道较多, 地区分布较广且研究队列纳入人数也较多, 分别为 15 篇和 12 篇, 涉及的国家地区分别为 13 个和 9 个; 与 *CRB1* 和 *BEST1* 相关的 NNO 报道较少, 均为 2 篇, 仅涉及 2 个国家地区, 侧面说明 *MFRP* 和 *PRSS56* 是 NNO 较为常见的 2 个致病基因^[60]。

文献均将短眼轴作为 NNO 的诊断标准, 但每篇文献对于短眼轴的定义不同。大多数文献采用 Altintas 的标准, 即眼轴长度 ≤ 20.5 mm 可判断为 NNO^[11]; 部分文献按照 Duke Elder 的标准, 即眼球体积小于正常的 2/3、眼轴长度为 16.0~18.5 mm^[56]; 有些文献将眼轴长度小于同龄人眼轴平均值的 2 个标准差 (≤ 21 mm) 即诊断为 MNO^[27]。由于眼轴缩短, NNO

患者常伴有高度远视, 在调研文献中所有 NNO 患者均存在高度远视。黄斑区发生的中心凹发育不良在既往的研究中不作为 NNO 的典型特征出现, 但在本次文献调研中中心凹发育不良具有较高的发生率。

3.1 基因特异性表型差异

不同的致病基因会造成不同的临床表现。在中国人群中, 携带 *MFRP* 和 *PRSS56* 基因突变的 NNO 患者的眼轴缩短程度较严重, 晶状体厚度与眼轴的比率较低且黄斑中心凹发育不全较严重^[21, 51-53, 57]。除了 *BEST1* 基因突变相关的 NNO 患者, 其余 5 种基因相关患者均存在中心凹发育不良的临床表型。ACG 和 UES 是 NNO 常见的 2 种并发症, 具有 *MFRP*、*PRSS56*、*TMEM98*、*MYRF* 以及 *BEST1* 这 5 种基因突变相关的 NNO 患者均出现继发 ACG 的情况, 具有 *MFRP*、*PRSS56* 和 *MYRF* 这 3 种

基因相关的 NNO 患者中均发现明确诊断为并发 UES 的情况。视网膜营养不良仅发生在 *MFRP* 以及 *BEST1* 这 2 种基因突变的患者中。这 6 种基因的特异性表型总结如下。

(1) *MFRP* 基因 *MFRP* 基因突变患者可发生 NNO-视网膜色素变性-黄斑劈裂-视盘玻璃疣综合征, 同时发生 ACG 和 UES 的比例高。携带 *MFRP* 基因突变的 NNO 患者呈现上述特点^[21, 51-53]。Prasov 等^[50]发现, 携带 *MFRP* 基因突变的 NNO 患者具有视网膜变性的特征, 眼底可见环状萎缩, 眼底改变与 *PRSS56* 突变 NNO 患者存在明显差异。在澳大利亚人群中, 仅在携带 *MFRP* 和 *PRSS56* 突变的 NNO 患者中发现了脉络膜皱褶和视网膜脱离, 且 *MFRP* 突变患者的眼轴较其他基因突变患者更短^[28]。

(2) *PRSS56* 基因 *PRSS56* 基因突变患者易发生 UES, 同时也会表现出更高的屈光度。携带 *PRSS56* 基因突变的 NNO 患者有上述表现^[51-53]。而在美国患者中, 不同于 *MFRP* 突变患者, *PRSS56* 患者仅在出现浆液性视网膜脱离等手术并发症的情况下才会出现明显的视网膜变性^[48]。除此之外, Ota 等^[47]发现在日本人群中, *MFRP* 相关 NNO 患者与 *PRSS56* 相关患者在黄斑皱褶的发生率上表现出差异性, 也充分说明了携带不同基因突变的 NNO 患者在表型上存在差异。

(3) *TMEM98* 基因 不同国家和地区的研究均表明, *TMEM98* 基因突变与高度远视、眼轴缩短和闭角型青光眼相关, 且 *TMEM98* 基因突变相关的 NNO 患者 ACG 的平均发病年龄最早^[21, 53, 57]。余晓伟等^[57]发现携带 *TMEM98* 基因突变的 NNO 患者还表现出黄斑区黄白色斑点、睫状体脱离以及周边玻璃体回声增强等眼部异常。

(4) *MYRF* 基因 *MYRF* 突变患者的视网膜神经纤维层厚度薄。在中国、澳大利亚等相关人群中, *MYRF* 突变 NNO 患者的眼轴长度比 *MFRP*、*PRSS56* 突变相关患者更长^[28, 53]。

(5) *BEST1* 基因 对 *BEST1* 的讨论相对较为独立, 未形成

表 2 有关 NNO 的基因型与表型报道的研究

基因	国家地区	例数	参考文献	表型
MFRP	爱尔兰	2	O'Connell 等 ^[46]	短眼轴;高度远视;角膜曲率高;视网膜皱褶、色素变性;视网膜营养不良;ACG
	日本	2	Ota 等 ^[47]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;ACG;UES
	美国	1	Kovacs 等 ^[48]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;脉络膜皱褶、增厚
		2	Vanden Heuvel 等 ^[49]	
		7	Prasov 等 ^[50]	
	瑞士	2	Lang 等 ^[30]	短眼轴;高度远视;角膜曲率高;浅前房;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性
	葡萄牙	1	Lang 等 ^[30]	短眼轴;高度远视;角膜曲率高;浅前房;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜营养不良
	叙利亚	1	Lang 等 ^[30]	短眼轴;高度远视;视网膜营养不良;脉络膜皱褶、增厚
	澳大利亚	3	Siggs 等 ^[28]	短眼轴;高度远视;UES
	中国	2	Guo 等 ^[8]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;视网膜营养不良;ACG;UES
		3	Xu 等 ^[51]	
		5	Li 等 ^[52]	
		18	Tao 等 ^[21]	
		23	Li 等 ^[53]	
	比利时	1	Almoallem 等 ^[29]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性
	达吉斯坦	1	Almoallem 等 ^[29]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性
	意大利	1	Almoallem 等 ^[29]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性
	摩洛哥	1	Almoallem 等 ^[29]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良
	印度	1	Garg 等 ^[54]	短眼轴;高度远视;浅前房;视网膜皱褶、色素变性
PRSS56	日本	4	Ota 等 ^[47]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;ACG;UES
	美国	6	Prasol 等 ^[50]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性;脉络膜皱褶、增厚;UES
	瑞士	2	Lang 等 ^[30]	短眼轴;高度远视;角膜曲率高;浅前房;中心凹发育不良;UES
	澳大利亚	4	Siggs 等 ^[28]	短眼轴;高度远视;UES
	中国	2	Wu 等 ^[6]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;ACG;UES
		5	Guo 等 ^[8]	
		12	Tao 等 ^[21]	
		30	Li 等 ^[52]	
	韩国	1	Kim 等 ^[55]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性
	捷克	2	Dudakova 等 ^[56]	短眼轴;高度远视;角膜曲率高;浅前房;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;ACG
	保加利亚	1	Almoallem 等 ^[29]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性
	加拿大	6	Orr 等 ^[33]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;ACG;UES
TMEM98	美国	3	Orr 等 ^[33]	短眼轴;高度远视;浅前房;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;脉络膜皱褶、增厚
		1	Kovacs 等 ^[48]	短眼轴;高度远视;ACG
		9	Khorram 等 ^[41]	
	澳大利亚	1	Siggs 等 ^[28]	短眼轴;高度远视;ACG
		16	Awadalla 等 ^[17]	
		3	余晓伟等 ^[57]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性;ACG
	中国	5	Li 等 ^[53]	
		11	Khorram 等 ^[41]	短眼轴;高度远视
		1	Koenighofer 等 ^[58]	短眼轴;高度远视;ACG
		1	Siggs 等 ^[28]	短眼轴;高度远视
MYRF	澳大利亚	2	Guo 等 ^[8]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;ACG;UES
		4	Tao 等 ^[21]	
		5	Li 等 ^[53]	
	美国	1	Hagedorn 等 ^[59]	短眼轴;高度远视;浅前房;中心凹发育不良;视网膜皱褶、色素变性;脉络膜皱褶、增厚
		2	Orr 等 ^[33]	
BEST1	瑞典	2	Wittström 等 ^[45]	短眼轴;高度远视;ACG
	中国	1	Shi 等 ^[60]	短眼轴;高度远视;视网膜营养不良
CRB1	墨西哥	2	Zenteno 等 ^[36]	短眼轴;浅前房;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性
	土耳其	2	Paun 等 ^[37]	短眼轴;高度远视;中心凹发育不良;黄斑皱褶、劈裂、增厚、囊样变性;视网膜皱褶、色素变性;视网膜营养不良

注:ACG:闭角型青光眼;UES:葡萄膜渗漏综合征

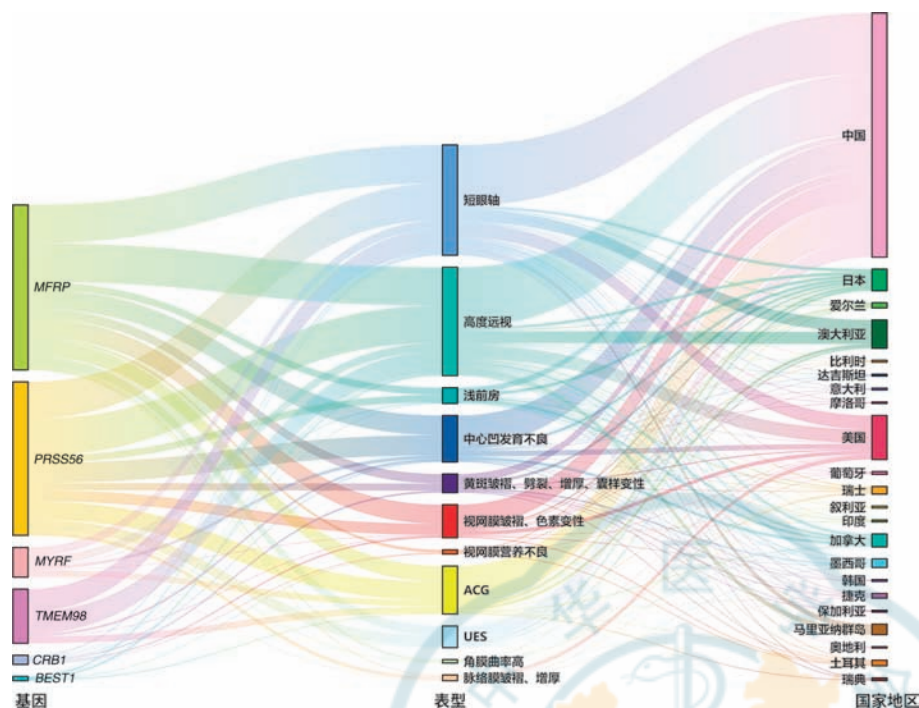


图1 NNO的致病基因、临床表型和国家地区关联桑基图^[61] 图中左侧为与NNO相关的6个基因,中间为NNO的临床表型,右侧为不同国家地区,不同分支表明了各基因、临床表型在不同国家地区的分布流向,呈现三者之间的关联关系 ACG:闭角型青光眼;UES:葡萄膜渗漏综合征

与其他基因相关的表型对比。*BEST1* 突变 NNO 患者也具有眼轴缩短和高度远视这 2 种表型^[45,60]。

(6) *CRB1* 基因 *CRB1* 基因突变通常与视网膜色素变性以及视盘玻璃疣相关。在过往相关报道中,与 *CRB1* 基因相关的 NNO 常常与这 2 种病症一起报道。*CRB1* 尚未与其他表型之间进行对比研究。在墨西哥和土耳其人群的研究中,*CRB1* 突变患者均表现出眼轴缩短,视网膜色素变性,视盘玻璃疣以及黄斑增厚或水肿^[36-37]。

3.2 突变类型及位点对表型的影响

NNO 患者间存在强烈的表型差异性,突变类型和位点的不同可导致表型的显著差异。相比于携带其他突变类型的 *PRSS56* 相关 NNO 患者,发生无义突变的 NNO 患者具有更浅的前房深度,而在 *MFRP* 相关 NNO 患者中,发生无义突变患者的 UES 并发率更高。甚至在 *MFRP* 相关 NNO 患者中,携带同一个纯合错义突变 c. 1486G>A (p. Glu496Lys) 的患者也会表现出完全不同的临床表型^[52]。上述差异进一步强调了基因型与表型关联的复杂性,提示在研究和临床实践中需要深入分析基因突变的具体情况。表观遗传修饰、基因修饰以及环境因素对 NNO 的影响或独立于基因突变本身,但目前对于这方面的研究较少,这些机制亟待更多研究证实。

3.3 不同基因之间的相互作用对表型的影响

在既往研究中,视网膜色素变性常发生于 *MFRP* 突变的 NNO 患者。但 Li 等的研究中出现了携带 *PRSS56* 突变的 NNO 患者发生视网膜色素变性的情况,可能是由于 *PRSS56* 与 *MFRP* 在调节眼部生长发育过程中与 *ADAMTS19* 相互作用^[53]。这表明基因之间的作用对表型也存在一定的影响。在 2024 世界眼

科大会上, Jocsos 等^[62] 报道的同时携带 *MFRP* 基因纯合突变和 *BEST1* 基因杂合突变的患者案例,说明复杂基因型对表型的影响,为理解 NNO 遗传机制提供新视角。

3.4 地区之间的表型差异

同一种基因型在不同国家地区的人群之间会呈现不同的临床表型。相比中国和澳大利亚的患者,美国的 *PRSS56* 相关 NNO 患者表现出更容易出现脉络膜皱褶的倾向。而同样是携带 *TMEM98* 基因的错义突变 p. Arg201Pro, Prasov 等^[50] 和 Koenighofer 等^[58] 的研究中仅报道了较短的眼轴长度、高度远视、继发性 ACG 以及视力减退等临床表型,而在中国人群中还发现了黄斑区黄白色斑点、睫状体脱离以及周边玻璃体回声增强等眼部异常表现^[57]。此外,目前仅有中国、美国以及澳大利亚有形成样本量较大的 NNO 队列报道,其余国家和地区对 NNO 的研究多为病例报告,在后续的研究中可考虑扩大研

究队列,探寻不同种族人群的个性化疗法。

3.5 环境因素和表观遗传修饰的潜在影响

尽管目前关于环境因素和表观遗传修饰对 NNO 基因型与表型关联性的研究相对较少,但已有证据表明其在 NNO 的发生和发展中发挥作用^[63]。环境因素在胚胎发育关键时期可干扰基因的正常表达,导致眼球发育异常, Alexander 等^[64] 发现眼轴长度 < 20.00 mm 和眼轴长度在 20.00~21.00 mm 患者的并发症发生率存在显著差异。表观遗传修饰也有可能通过改变基因的转录活性等方式,进一步影响疾病的进展和表型的多样性。这些潜在因素的研究将为深入理解真性小眼球的发病机制提供新的视角,也为未来的治疗策略开发提供可能的靶点。

4 不足与展望

近年来,有关 NNO 的研究取得显著进展,为揭示这一罕见疾病的发病机制、提高诊断准确性及探索个性化治疗策略提供了重要线索。NNO 具有显著的遗传异质性,不同基因的突变均可导致 NNO,且临床表现受基因型、突变类型、国家地区、遗传背景和生活环境等因素影响而呈现出多样性。*MFRP* 和 *PRSS56* 作为 NNO 的常见致病基因,在多个国家和地区中均有报道,而 *CRB1* 和 *BEST1* 基因的现有报道则相对较少,未来对比研究 *CRB1*、*BEST1* 与其他基因之间的表型差异,有助于进一步丰富对 NNO 临床表型基因特异性的认知。

研究中 NNO 患者纳入标准的不统一可能对研究产生一定的影响。此外,由于现有数据局限于单一国家地区的患者群体,缺乏大样本量的流行病学资料和跨国、跨种族的大队列研

究,难以全面评估 NNO 患者的种族差异性。目前研究多聚焦于家系遗传和突变位点的探索,在表观遗传学领域有待深入。另外,携带相同基因突变的 NNO 患者呈现不同的临床表型,提示环境因素在眼球的生长发育中也起到一定的作用。

目前,NNO 的治疗仍以预防及积极治疗并发症为主,尚无有效根治方法。随着 NNO 不同致病基因及其位点的相关研究不断深入,未来可开展多方面治疗方法的讨论,探究不同基因的突变类型和突变位点对 NNO 治疗方案的选择、临床疗效以及预后评估的潜在影响。

综上所述,未来 NNO 研究领域的一个趋势是进行多中心、大规模的临床研究,从表观遗传学的角度开展和探索,关注环境因素的影响,结合病例数据与临床多模态资料共享、对病例的细化分组以及单一突变位点的多样化数据分析,以期构建更为精准的 NNO 基因型与表型关联性的模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 诚挚感谢李姣研究员和郝洁副研究员在本文整体框架设计、写作规范、图表设计等方面的悉心指导

参考文献

- [1] Lappas A, Rosentreter A, Hedergott A, et al. Glaucoma and nanophthalmos[J]. *Ophthalmologie*, 2019, 116(5): 415-422. DOI: 10.1007/s00347-018-0835-5.
- [2] 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.
- [3] Hoffman RS, Vasavada AR, Allen QB, et al. Cataract surgery in the small eye[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(11): 2565-2575. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.10.008.
- [4] Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, et al. Nanophthalmos: a review of the clinical spectrum and genetics[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018: 2735465[2025-01-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29862063>. DOI: 10.1155/2018/2735465.
- [5] Khan AO. Posterior microphthalmos versus nanophthalmos[J]. *Ophthalmic Genet*, 2008, 29(4): 189. DOI: 10.1080/13816810802258862.
- [6] Wu W, Xu J, Yin H, et al. Heterozygous variants c.781G>A and c.1066dup of serine protease 56 cause familial nanophthalmos by impairing serine-type endopeptidase activity[J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(11): 1750-1756. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-320909.
- [7] 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.
- [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] Verma AS, Fitzpatrick DR. Ophthalmia and microphthalmia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 47. DOI: 10.1186/1750-1172-2-47.
- [10] 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.
- [11] Altıntaş AK, Acar MA, Yalvac IS, et al. Autosomal recessive nanophthalmos[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1997, 75(3): 325-328. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00788.x.
- [12] Wu W, Dawson DG, Sugar A, et al. Cataract surgery in patients with nanophthalmos: results and complications[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30(3): 584-590. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.07.009.
- [13] Yalvac IS, Satana B, Ozkan G, et al. Management of glaucoma in patients with nanophthalmos[J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22(6): 838-843. DOI: 10.1038/sj.eye.6702742.
- [14] Nowilaty SR, Khan AO, Aldahmesh MA, et al. Biometric and molecular characterization of clinically diagnosed posterior microphthalmos[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(2): 361-372. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.08.016.
- [15] Soundararajan 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[2025-01-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25357075>. DOI: 10.1371/journal.pone.0110299.
- [16] Said MB, Chouchène E, Salem SB, et al. Posterior microphthalmia and nanophthalmia in Tunisia caused by a founder c.1059_1066insC mutation of the PRSS56 gene[J]. *Gene*, 2013, 528(2): 288-294. DOI: 10.1016/j.gene.2013.06.045.
- [17] Awadalla MS, Burdon KP, Souzeau E, et al. Mutation in TMEM98 in a large white kindred with autosomal dominant nanophthalmos linked to 17p12-q12[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(8): 970-977. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.946.
- [18] Moradian S, Kanani A, Esfandiari H. Nanophthalmos[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011, 6(2): 145-6.
- [19] Kara N, Baz O, Altinkaynak H, et al. Assessment of the anterior chamber angle in patients with nanophthalmos: an anterior segment optical coherence tomography study[J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(5): 563-568. DOI: 10.3109/02713683.2013.774025.
- [20] Proença H, Castanheira-Dinis A, Monteiro-Grillo M. Bilateral nanophthalmos and pigmentary retinal dystrophy—an unusual syndrome[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(9): 1203-1205. DOI: 10.1007/s00417-005-0230-1.
- [21] Tao J, Jin ZB, Shen RJ. MFRP, PRSS56, and MYRF account for 60.5% of a Chinese cohort with nanophthalmos[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 53(2): 194-208. DOI: 10.1111/ceo.14465.
- [22] Yang N, Jin S, Ma L, et al. The pathogenesis and treatment of complications in nanophthalmos[J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 6578750. DOI: 10.1155/2020/6578750.
- [23] Xiao H, Guo X, Zhong Y, et al. Retinal and choroidal changes of nanophthalmic eyes with and without secondary glaucoma[J]. *Retina*, 2015, 35(10): 2121-2129. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000564.
- [24] Tailor R, Ng AT, Murthy S. Cataract surgery in patients with nanophthalmos[J/OL]. *Ophthalmology*, 2014, 121(2): e11[2025-01-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290799>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.012.
- [25] Zhang Z, Zhang S, Jiang X, et al. Combined 23-Gpars plana vitrectomy and lensectomy in the management of glaucoma associated with nanophthalmos[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 59(1): 37-44. DOI: 10.1159/000477620.
- [26] Rajendrababu S, Shroff S, Uduman MS, et al. Clinical spectrum and treatment outcomes of patients with nanophthalmos[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(3): 825-830. DOI: 10.1038/s41433-020-0971-4.
- [27] 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.
- [28] Tang Y, Zhang MX. Research status and recent advances of nanophthalmos[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2020, 36(5): 400-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20180824-00298.
- [29] Siggs OM, Awadalla MS, Souzeau E, et al. The genetic and clinical landscape of nanophthalmos and posterior microphthalmos in an Australian cohort[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(5): 764-769. DOI: 10.1111/cge.13722.
- [30] Almoallem B, Arno G, De Zaeytjd J, et al. The majority of autosomal recessive nanophthalmos and posterior microphthalmia can be attributed to biallelic sequence and structural variants in MFRP and PRSS56[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1289. DOI: 10.1038/s41598-019-57338-2.

- [30] Lang E, Koller S, Atac D, et al. Genotype-phenotype spectrum in isolated and syndromic nanophthalmos[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(4): e594-e607[2025-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32996714>. DOI: 10. 1111/aos. 14615.
- [31] 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.
- [32] Gal A, Rau I, El Matri L, et al. Autosomal-recessive posterior microphthalmos is caused by mutations in PRSS56, a gene encoding a trypsin-like serine protease[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(3): 382-390. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2011. 02. 006.
- [33] Orr A, Dubé MP, Zenteno JC, et al. Mutations in a novel serine protease PRSS56 in families with nanophthalmos[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1850-1861.
- [34] Nair KS, Hmani-Aifa M, Ali Z, et al. Alteration of the serine protease PRSS56 causes angle-closure glaucoma in mice and posterior microphthalmia in humans and mice[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(6): 579-584. DOI: 10. 1038/ng. 813.
- [35] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(9): 1073-1078. DOI: 10. 1093/hmg/ddg117.
- [36] Zenteno JC, Buentello-Volante B, Ayala-Ramirez R, et al. Homozygosity mapping identifies the Crumbs homologue 1 (Crb1) gene as responsible for a recessive syndrome of retinitis pigmentosa and nanophthalmos[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(5): 1001-1006. DOI: 10. 1002/ajmg.a. 33862.
- [37] Paun CC, Pijl BJ, Siemiatkowska AM, et al. A novel crumbs homolog 1 mutation in a family with retinitis pigmentosa, nanophthalmos, and optic disc drusen[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 2447-2453.
- [38] Xiao L, Ohayon D, McKenzie IA, et al. Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(9): 1210-1217. DOI: 10. 1038/nn. 4351.
- [39] Duncan GJ, Plemel JR, Assinck P, et al. Myelin regulatory factor drives remyelination in multiple sclerosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(3): 403-422. DOI: 10. 1007/s00401-017-1741-7.
- [40] 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[2025-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31048900>. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1008130.
- [41] Khorram D, Choi M, Roos BR, et al. Novel TMEM98 mutations in pedigrees with autosomal dominant nanophthalmos[J]. *Mol Vis*, 2015, 21: 1017-1023.
- [42] Huang H, Teng P, Du J, et al. Interactive repression of MYRF self-cleavage and activity in oligodendrocyte differentiation by TMEM98 protein[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(46): 9829-9839. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0154-18. 2018.
- [43] 王霄娜, 彭晓燕, 窦宏亮, 等. BEST1 基因突变与眼球发育异常的相关性[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2024, 32(1): 43-45+35. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1005-328X. 2024. 01. 013.
Wang XN, Peng XY, Dou HL, et al. The relationship between BEST1 gene mutation and ocular dysplasia[J]. *Chin J Strabismus Pediatr Ophthalmol*, 2024, 32(1): 43-45+35. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1005-328X. 2024. 01. 013.
- [44] Toto L, Boon CJ, Di Antonio L, et al. Bestrophinopathy: a spectrum of ocular abnormalities caused by the c. 614T>C mutation in the BEST1 gene[J]. *Retina*, 2016, 36(8): 1586-1595. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000950.
- [45] Wittström E, Ponjavic V, Bondeson ML, et al. Anterior segment abnormalities and angle-closure glaucoma in a family with a mutation in the BEST1 gene and Best vitelliform macular dystrophy[J]. *Ophthalmic Genet*, 2011, 32(4): 217-227. DOI: 10. 3109/13816810. 2011. 567884.
- [46] O'Connell A, Zhu J, Stephenson K, et al. MFRP-associated retinopathy and nanophthalmos in two Irish probands: a case report[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2022, 13(3): 1015-1023. DOI: 10. 1159/000527260.
- [47] 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.
- [48] Kovacs KD, Van Tassel SH, Gupta MP. Novel mfrp mutation with nanophthalmos, optic disk drusen, and peripheral retinoschisis imaged with ultra-widefield optical coherence tomography[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2023, 17(3): 269-272. DOI: 10. 1097/ICB. 0000000000001179.
- [49] Vanden Heuvel C, Aldred B, Boulter T, et al. MFRP variant results in nanophthalmos, retinitis pigmentosa, variability in foveal avascular zone[J]. *Ophthalmic Genet*, 2023, 44(1): 83-88. DOI: 10. 1080/13816810. 2022. 2103835.
- [50] Prasov L, Guan B, Ullah E, et al. Novel TMEM98, MFRP, PRSS56 variants in a large United States high hyperopia and nanophthalmos cohort[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19986. DOI: 10. 1038/s41598-020-76725-8.
- [51] Xu Y, Guan L, Xiao X, et al. Identification of MFRP mutations in Chinese families with high hyperopia[J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(1): 19-26. DOI: 10. 1097/OPX. 0000000000000751.
- [52] Li Z, Ma R, Ma M, et al. MFRP variations cause nanophthalmos in five Chinese families with distinct phenotypic diversity[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1407361. DOI: 10. 3389/fgene. 2024. 1407361.
- [53] Li X, Xiao H, Su Y, et al. Clinical features of patients with mutations in genes for nanophthalmos[J]. *Br J Ophthalmol*, 2024, 108(12): 1679-1687. DOI: 10. 1136/bjo-2023-324931.
- [54] Garg P, Kumar B, Dubey S. A unique case of bilateral nanophthalmos and pigmentary retinal abnormality with unilateral angle closure glaucoma and optic disc pit[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 391. DOI: 10. 1186/s12886-023-03132-8.
- [55] Kim M, Seo Y, Surl D, et al. Nanophthalmos with foveal hypoplasia and wrinkling of macular mound caused by novel biallelic PRSS56 variants: a case report[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2024, 38(6): 510-512. DOI: 10. 3341/kjo. 2024. 0067.
- [56] Dudakova L, Skalicka P, Ulmanová O, et al. Pseudodominant nanophthalmos in a Roma family caused by a novel PRSS56 variant[J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 6807809. DOI: 10. 1155/2020/6807809.
- [57] 余晓伟, 石砚, 高妍, 等. TMEM98 基因突变致真性小眼球 1 家系[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(11): 932-935. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20211203-00574.
Yu XW, Shi Y, Gao Y, et al. A family with nanophthalmos caused by a TMEM98 gene variant[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(11): 932-935. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20211203-00574.
- [58] Koenighofer M, Parzefall T, Frohne A, et al. A novel proline substitution (Arg201Pro) in alpha helix 8 of TMEM98 causes autosomal dominant nanophthalmos-4, closed angle glaucoma and attenuated visual acuity[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 205: 108497. DOI: 10. 1016/j. exer. 2021. 108497.
- [59] Hagedorn J, Avdic A, Schnieders MJ, et al. Nanophthalmos patient with a THR518MET mutation in MYRF, a case report[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 388. DOI: 10. 1186/s12886-020-01659-8.
- [60] Shi J, Sun T, Xu K, et al. Variants of BEST1 and CRYBB2 cause a complex ocular phenotype comprising microphthalmia, microcornea, cataract, and vitelliform macular dystrophy: case report[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 165. DOI: 10. 1186/s12886-023-02915-3.
- [61] Mu H, Chen J, Huang W, et al. OmicShare tools: a zero-code interactive online platform for biological data analysis and visualization[J/OL]. *Imeta*, 2024, 3(5): e228[2025-01-07]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39429881>. DOI: 10. 1002/imt2. 228.
- [62] Jocsos C, Reyes M, Fermin ML, et al. Angle closure glaucoma in a nanophthalmic patient with MFRP and BEST1 mutations[Z/OL]. *Vancouver: World Ophthalmology Congress*, 2024: 376[2025-01-07].



http://icowoc.org/wp-content/uploads/2024/08/WOC2024-ABSTRACT-BOOK.pdf.

[63] Fernández-Vigo JI, Gómez-de-Liaño CN, Rodríguez-Quet O, et al. Clinical update in nanophthalmos: features, diseases and complications associated[J]. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed), 2023, 98(12): 687-702. DOI:10.1016/j.oftale.2023.10.003.

[64] Day AC, MacLaren RE, Bunce C, et al. Outcomes of phacoemulsification

and intraocular lens implantation in microphthalmos and nanophthalmos [J]. J Cataract Refract Surg, 2013, 39(1): 87-96. DOI:10.1016/j.jcrs.2012.08.057.

(收稿日期:2025-01-16 修回日期:2025-06-23)

(本文编辑:张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

视网膜下注射t-PA 联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 PCV 合并黄斑下出血 1 例

王子荀 马翔

大连医科大学附属第一医院眼科, 大连 116011

通信作者:马翔, Email:xma9467@vip.sina.com

基金项目:国家重点研发计划(2017YFA0105301)

**PCV with submacular hemorrhage treated by subretinal injection of t-PA combined
with intravitreal injection of anti-VEGF: a case report**

Wang Zixun, Ma Xiang

Department of Ophthalmology, The first Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Ma Xiang, Email:xma9467@vip.sina.com

Fund program: National Key Research and Development Program (2017YFA0105301)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220919-00437

患者,女,77岁。因左眼突视力下降1周并加重3天于2022年6月25日就诊于大连医科大学附属第一医院眼科。眼部检查:右眼视力0.6,左眼视力FC/眼前(矫正无提高);右眼眼压14 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼眼压11 mmHg;右眼人工晶状体位正,左眼晶状体核混浊(Ⅲ级),余双眼前节未见异常。左眼底可见视盘色淡界清,视盘周围及黄斑区视网膜下大片暗红色出血灶,直径约7 PD(图1);右眼底未见异常。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)扫描显示左眼黄斑区视网膜显著隆起增厚,神经上皮层下均匀高反射信号遮蔽其下组织,视网膜色素上皮不规则隆起,可见拇指状突起(图2)。全身体检及实验室检查包括血常规、血脂、肝肾功能、HIV、乙肝病毒及梅毒等均正常。诊断:左眼息肉样脉络膜视网膜炎(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)、左眼年龄相关性白内障、右眼人工晶状体眼。于2022年6月10日在局麻下行左眼白内障超声乳化摘除人工晶体植入术,术中玻璃体腔注射曲安奈德辅助玻璃体切割,切除中轴部及基底部玻璃体;5%吲哚菁绿进行内界膜染色,撕除上下血管弓范围内的内界膜;应用38G穿刺针自视网膜隆起最高处行视网膜下注射组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)4500 IU,并行气液交换(16% SF6),玻璃体腔注射阿柏西普0.02 ml,术毕。术后头高位,局部予妥布霉素地塞米松滴眼液预防感染。术后1d术眼玻璃体腔可见少量积血,术后3d积血基本吸收。术后3周随访左眼视力提高至0.3,眼压12 mmHg,眼底照相示黄斑区视网膜下出血基本消失,局部色素紊乱(图3),OCT显示左眼黄斑鼻侧视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)指状突

起,黄斑区椭圆体带及嵌合带不连续,视网膜内层未见积液(图4)。

讨论:PCV最早由Yannuzzi等^[1]提出,是一种特发性黄斑出血性疾病。PCV的眼底镜下可见出血性、橙红色结节状病灶^[2]。部分研究者认为该病属于湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的亚型。2020年亚太眼科影像学会(APOIS)专家共识认为,仅通过PCV的OCT特征性表现,如RPE下环状病灶、尖峰状视网膜色素上皮脱离、复杂RPE隆起等,便可以获得较高的诊断准确率^[3-4]。本例患者因碘过敏史未行吲哚菁绿血管造影,患眼OCT显示复杂RPE隆起、尖峰状视网膜色素上皮脱离及大面积黄斑下出血(submacular hemorrhage, SMH),最终诊断为PCV。

近年来,针对外伤性SMH行玻璃体腔注射溶栓药物t-PA以溶解视网膜下积血,促进积血吸收、转移至黄斑区以外可实现最佳视力获益。t-PA为大分子物质,难以通过视网膜,但临床上发现玻璃体腔注射t-PA大多能有效地溶解视网膜下的凝血块^[5-6]。有文献报道视网膜下急性出血造成的视网膜裂缝使t-PA得以通过^[7]。本例中患者SMH出血机制及范围均与外伤性SMH有所不同,故玻璃体腔注射t-PA的疗效并不明确。Lewis^[8]首次对因wAMD引起的SMH行玻璃体切割术、视网膜下注射重组tPA联合气体填塞,发现视网膜解剖结构和功能得到有效改善。Ritzau-Tondrow等^[9]对PCV并发SMH患者进行玻璃体切割术联合视网膜下t-PA注射和SF6气体填塞,实现了出血移位和视力改善。有研究结果表明,PCV引起的SMH最佳手术时间为发病后7~10 d^[10]。手术时机过早,则有术后