

- [13] Wang F, Wang X, Liu L, et al. Comprehensive analysis of PTPN gene family revealing PTPN7 as a novel biomarker for immuno-hot tumors in breast cancer[J]. Front Genet, 2022, 13: 981603. DOI: 10. 3389/fgene. 2022. 981603.
- [14] Du Z, Wang Q, Huang X, et al. Effect of berberine on spleen transcriptome and gut microbiota composition in experimental autoimmune uveitis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106270. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2020. 106270.
- [15] Guo DD, Hu B, Tang HY, et al. Proteomic profiling analysis reveals a link between experimental autoimmune uveitis and complement activation in rats[J]. Scand J Immunol, 2017, 85(5): 331-342. DOI: 10. 1111/sji. 12539.
- [16] Guo D, Li J, Liu Z, et al. Characterization of microRNA expression profiling in peripheral blood lymphocytes in rats with experimental autoimmune uveitis[J]. Inflamm Res, 2015, 64(9): 683-696. DOI: 10. 1007/s00011-015-0848-3.
- (收稿日期: 2025-01-15 修回日期: 2025-08-12)
- (本文编辑: 张宇 骆世平)

## · 病例报告 ·

晶状体前长悬韧带合并 *PROM1* 基因突变黄斑营养不良诊疗 1 例

冯晴 李渊 王天佐 孙新成

南京医科大学附属常州市第二人民医院眼科, 常州 213000

通信作者: 孙新成, Email: czeyedoctor@163. com

基金项目: 常州市高层次医学人才培养项目 (2022CZBJ075)

Long anterior zonules and macular dystrophy with variants in *PROM1* gene: a case report

Feng Qing, Li Yuan, Wang Tianzuo, Sun Xincheng

The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China

Corresponding author: Sun Xincheng, Email: czeyedoctor@163. com

Fund program: Changzhou High-Level Medical Talents Training Project (2022CZBJ075)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20241210-00344

患者男, 76 岁, 无明显诱因下双眼渐进性视力下降 3 年就诊。眼科检查示: 右眼视力为指数/30 cm, 矫正后无提高, 左眼最佳矫正视力为 0. 12; 眼压右眼为 12 mmHg (1 mmHg = 0. 133 kPa), 左眼为 16 mmHg; 色觉检查显示红绿色觉异常; 双眼结膜无充血, 角膜透明, 充分扩瞳后可见双眼晶状体混浊, 前囊周边均存在细小的放射状小带向晶状体中央延伸, 附着散在的色素颗粒 (图 1)。眼底检查示双眼视盘边界清, 黄斑区片状萎缩, 色素紊乱 (图 2A、B)。眼底自发荧光显示以黄斑为中心约 1.5 个视盘直径 (papilla diameter, PD) 范围内为低自发荧光, 外周环绕着粗条带状的高自发荧光 (图 2C、D); 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 显示双眼视网膜下均存在沉积物, 集中在黄斑周围, 视网膜色素上皮结构紊乱和视网膜外层萎缩 (图 2E、F); 荧光素眼底血管造影提示双眼黄斑区存在不规则荧光遮蔽和背景高荧光, 未见荧光素渗漏 (图 2G、H); 初步诊断为迟发性视网膜变性 (late-onset retinal degeneration, L-ORD) (双眼)、白内障 (双眼)、晶状体前长悬韧带 (long anterior lens zonules, LAZs) (双眼)。

患者父母眼部病史不详。通过对其子女进行详细的眼部检查, 未发现明显异常。采集患者本人及其 1 子 1 女的外周静脉血, 提取 DNA 进行全外显子高通量测序。结合受检者临床诊断和 OMIM 等数据库中基因对应疾病关系综合分析, 显示患者本人及其子女均

携带 *PROM1* c. \* 580T>A, exon28(28/28) 杂合变异 (图 3)。修正诊断为: 视网膜黄斑营养不良 (双眼)、白内障 (双眼)、LAZs (双眼)。

患者完善术前检查, 排除手术禁忌证后, 先后行右眼及左眼白内障超声乳化摘除联合人工晶状体植入术。在术中予以环形撕囊时, 发现悬韧带从前囊附着处断裂。术后 1 周复查最佳矫正视力右眼 0. 15, 左眼 0. 2, 人工晶状体正位, 眼压右眼 17 mmHg, 左眼 14 mmHg。术后 1 年复查, 最佳矫正视力右眼 0. 1, 左眼 0. 08; 眼压右眼 15 mmHg, 左眼 17 mmHg; 眼底检查示黄斑区病变范围较前略增大, OCT 显示黄斑区视网膜结构紊乱加重, 视网膜下及层间高密度沉积物增多 (图 4)。

讨论: 晶状体悬韧带通常止于距晶状体赤道 (1. 42±0. 24) mm 的前囊, 平均悬韧带长约 6. 86 mm; 悬韧带比正常长

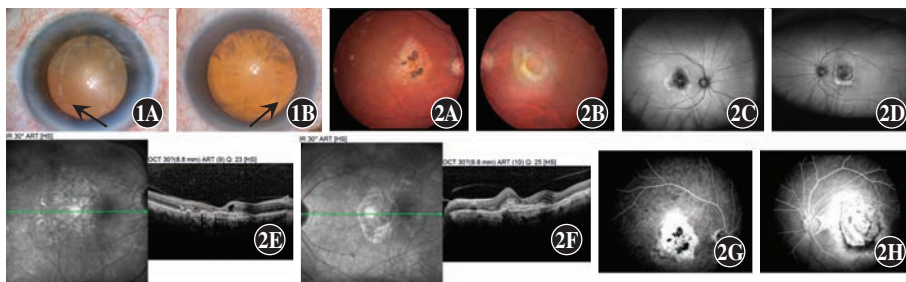


图 1 患者眼前节照相 双眼充分扩瞳后可见大量放射状纤维 (箭头) 从晶状体前囊周围向中央延伸 A: 右眼 B: 左眼 图 2 患者眼底多模式影像 眼底照相示双眼黄斑对称性环形萎缩灶伴色素沉着; 自发荧光显示双眼以黄斑为中心周围约 1.5 PD 范围内为低自发荧光, 外周环绕着粗条带状的高自发荧光; OCT 示黄斑中心凹周围约 2 PD 范围内视网膜色素上皮弥漫大量高密度沉积物, 视网膜外层结构变性紊乱; 荧光素眼底血管造影示黄斑周围高背景荧光, 未见明显荧光素渗漏点 A、C、E、G: 右眼 B、D、F、H: 左眼

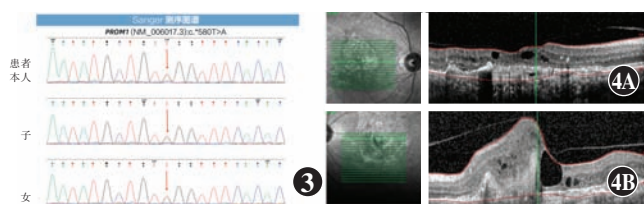


图3 患者及其子女的 Sanger 测序图谱 患者及其子女均携带 *PROM1* c. \* 580T>A, exon28(28/28) 杂合变异 图4 术后1年患者双眼 OCT 视网膜下及层间高密度沉积物增多 A:右眼 B:左眼

度长 1 mm 以上,并向晶状体中央延伸则被定义为 LAZs<sup>[1]</sup>。LAZs 具体原因尚不清楚,Roberts 和 Wilensky<sup>[2]</sup> 猜测是因悬韧带在向前生长的过程中,部分长入囊膜下的缘故。LAZs 悬韧带呈放射状从晶状体周边向中央延伸,使晶状体中央无纤维区域面积减少。撕囊过程中若发现囊膜撕裂方向有向赤道偏离的倾向,可用撕囊镊锋利边缘划断纤维后,继续完成囊膜的撕除。Moroi 等<sup>[3]</sup> 认为术中划断前移的带状纤维并不影响术中或术后对晶状体的结构支持。目前对存在 LAZs 患者行白内障手术的记录数据有限,国内尚未有相关文献报道。本例患者的撕囊过程采用常规撕囊,直径约 6 mm,术中未感觉到前囊周围纤维对囊膜的明显牵引力,在撕囊时容易断裂。术后 1 年的随访中未发现囊袋松弛或人工晶状体脱位等并发症,推测这些前异位的悬韧带在晶状体稳定性方面可能并不起主要作用。

L-ORD 是一种罕见的视网膜营养不良性疾病,伴有眼前段的异常特征,即 LAZs<sup>[4]</sup>。L-ORD 是一种常染色体显性遗传病,由编码短链胶原蛋白的 *CIQTNF5* 基因突变引起<sup>[4]</sup>。这种突变导致视网膜色素上皮和 Bruch 膜之间发生细胞外蛋白质和脂质异常沉积<sup>[5]</sup>。L-ORD 病变进展可分为 3 个临床阶段<sup>[6]</sup>: (1) 存在 LAZs 或合并虹膜萎缩,眼底正常; (2) 出现暗适应异常; (3) 视力下降,眼底出现视网膜广泛变性、脉络膜新生血管发育、视网膜色素上皮与 Bruch 膜之间存在沉积物等征象。L-ORD 包含了年龄相关性黄斑变性的一些特征,如视网膜色素上皮下沉积、玻璃膜疣、脉络膜新生血管和视网膜萎缩等;也类似于一些常染色体显性遗传黄斑营养不良性疾病,同样都以色盲为特征,并可发展为弥漫性眼底沉积物。与这些疾病的区分通常需要进行基因检测和家族史确认<sup>[7]</sup>。本例患者 LAZs 结合黄斑病变特点与 L-ORD 高度相似,但经基因检测后,并未检测到 L-ORD 致病基因 *CIQTNF5* 突变,而是发现了与视网膜变性相关的 *PROM1* 基因突变。

*PROM1* 基因位于染色体 4p15.32 上,编码一种跨膜结构域糖蛋白,在视网膜、睾丸和肾脏的组织中高度表达<sup>[8]</sup>。*PROM1* 存在于光感受器细胞的盘状区域和神经上皮细胞膜的微绒毛中<sup>[8]</sup>。*PROM1* 与多种表型相关,包括锥杆细胞营养不良、黄斑营养不良、Stargardt 病以及视网膜色素变性等,这种广泛的表型变异性可能与突变异质性和基因修饰有关。显性形式通常表现为较轻的、缓慢进展的营养不良,但隐性变异的表型与早发、快速进展、严重的视网膜变性有关<sup>[9]</sup>。*PROM1* 基因突变相关位点有很多,但本病例中发现的 *PROM1* c. \* 580T>A 位点未被

报道过。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南,该变异可综合判定为临床意义未明变异,但结合该患者典型的黄斑萎缩灶及黄斑周围视网膜的变性表现,推测该变异可为 *PROM1* 突变所致的视网膜黄斑营养不良性疾病补充一个新的致病位点。本例患者症状出现的时间较晚;白内障手术后视力改善不明显,术后 1 年复查 OCT 显示视网膜外层结构紊乱加重,视网膜下沉积物较前增多,视力也进一步下降,但总体病程进展较为缓慢。其子女均携带突变基因,但眼底检查均未见明显异常。由于病例的罕见性,根据现有资料很难确定是尚未显现表型还是在同一家族内表型的差异表现。后续我们将对其子女进行随访并追踪病情变化。

本病例中 LAZs 的出现与 *PROM1* c. \* 580T>A 位点的突变有无直接关联仍需进一步的研究。对于存在 LAZs 且需要行白内障手术的患者,术中可以常规撕囊,术后随访时仍应密切观察人工晶状体及囊袋的位置情况。而与 *PROM1* 基因突变相关的视网膜黄斑变性尚未有效的治疗方法,基于腺病毒相关载体的基因治疗和光遗传疗法可能成为进一步的治疗选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lim SJ, Kang SJ, Kim HB, et al. Analysis of zonular-free zone and lens size in relation to axial length of eye with age [J]. J Cataract Refract Surg, 1998, 24(3): 390-396. DOI: 10. 1016/s0886-3350(98)80329-5.
- [2] Roberts DK, Wilensky J. Long anterior lens zonules [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2012, 40(7): 764-766. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2012. 02787. x.
- [3] Moroi SE, Lark KK, Sieving PA, et al. Long anterior zonules and pigment dispersion [J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(6): 1176-1178. DOI: 10. 1016/s0002-9394(03)00657-3.
- [4] Hayward C, Shu X, Cideciyan AV, et al. Mutation in a short-chain collagen gene, *CTRP5*, results in extracellular deposit formation in late-onset retinal degeneration; a genetic model for age-related macular degeneration [J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(20): 2657-2667. DOI: 10. 1093/hmg/ddg289.
- [5] Milam AH, Curcio CA, Cideciyan AV, et al. Dominant late-onset retinal degeneration with regional variation of sub-retinal pigment epithelium deposits, retinal function, and photoreceptor degeneration [J]. Ophthalmology, 2000, 107(12): 2256-2266. DOI: 10. 1016/s0161-6420(00)00419-x.
- [6] Borooah S, Collins C, Wright A, et al. Late-onset retinal macular degeneration; clinical insights into an inherited retinal degeneration [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(3): 284-289. DOI: 10. 1136/bjo. 2008. 150151.
- [7] Lando L, Borooah S. Late-onset retinal degeneration; clinical perspectives [J]. Clin Ophthalmol, 2022, 16: 3225-3246. DOI: 10. 2147/OPHT. S362691.
- [8] Marzesco AM, Janich P, Wilsch-Bräuninger M, et al. Release of extracellular membrane particles carrying the stem cell marker prominin-1 (CD133) from neural progenitors and other epithelial cells [J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 13): 2849-2858. DOI: 10. 1242/jcs. 02439.
- [9] Lee JJ, Abbey C, Leys M. Clinical characterization of autosomal dominant and autosomal recessive *PROM1* mutation with a report of novel mutation [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2022, 53(8): 422-428. DOI: 10. 3928/23258160-20220723-01.

(收稿日期: 2025-02-24 修回日期: 2025-06-26)

(本文编辑: 张宇 骆世平)