

· 临床研究 ·

视锥视杆细胞营养不良相关 *CACNA1F* 基因
新发变异的临床特征及遗传学分析

李苗 彭海鹰 唐贺 周钟强 魏圆梦 史平玲 梁迎娟

河南省人民医院眼科 郑州大学人民医院眼科 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 周钟强, Email: zhouzhongqiang110@163.com

【摘要】 目的 鉴定视锥视杆细胞营养不良 (CRD) 一家系致病基因。 **方法** 采用家系调查研究, 收集 2019 年 12 月于河南省立眼科医院就诊的 CRD 一家系共 3 代 6 人的临床资料, 其中患者 1 例。详细采集患者病史后, 对患者及其家族成员行最佳矫正视力、裂隙灯显微镜+前置镜检查、验光、免散瞳眼底照相、谱域光学相干断层扫描 (SD-OCT) 及全视野闪光视网膜电图 (ff-ERG) 检查。采集先证者及其父母、胞妹的外周静脉血 5 ml, 提取全基因组 DNA, 应用全外显子测序技术对先证者 DNA 进行测序, 对半合的、可能致病的变异进行 Sanger 测序验证, 并依据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南进行致病性等级评估; 同时使用 SpliceAI 和 dbSNV 等工具预测变异对 mRNA 剪接的影响。 **结果** 先证者 (Ⅲ:1) 为 5 岁男童, 双眼隐性眼球震颤, 矫正视力 0.2, 色觉检查提示红、绿色盲, 无伴夜盲。SD-OCT 显示双眼神经上皮结构存在, 但双眼嵌合体带模糊。ff-ERG 显示右眼视杆系统功能轻度降低, 视锥系统功能中-重度降低, 左眼视锥、视杆系统功能轻度降低。基因测序结果显示先证者 X 染色体上存在 *CACNA1F* 基因半合子剪接位点变异 c. 1911-3C>A, Sanger 测序显示其母亲及胞妹均未携带该变异, 推测为新发变异, 且该变异位点在正常人群数据库中未见记录 (PM2)。SpliceAI 和 dbSNV 生物信息学工具一致预测该变异对剪接有影响。根据 ACMG 遗传指南, 该变异为致病变异。 **结论** CRD 家系发现 1 个 *CACNA1F* 基因新发变异 c. 1911-3C>A, 此变异可能为该 CRD 家系的致病变异位点。此发现丰富了 CRDs 的致病变异谱。

【关键词】 基因变异; *CACNA1F* 基因; 视锥视杆细胞营养不良**基金项目:** 河南省医学科技攻关联合共建项目 (LHGJ20240640、LHGJ20200068)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20241008-00281

Clinical characteristics and genetic analysis of a novel *CACNA1F* gene variant associated with cone-rod dystrophy

Li Miao, Peng Haiying, Tang He, Zhou Zhongqiang, Wei Yuanmeng, Shi Pingling, Liang Yingjuan

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhou Zhongqiang, Email: zhouzhongqiang110@163.com

【Abstract】 Objective To identify the pathogenic gene in a family with cone-rod dystrophy (CRD).

Methods A pedigree study was conducted. Clinical data were collected from three generations of six people from a family with CRD who visited Henan Eye Hospital in December 2019, including one patient. After detailed collection of the patient's medical history, the proband and his family members underwent best-corrected visual acuity, slit-lamp microscope+front-lens examination, optometry, non-mydratic fundus photography, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), and full-field flash electroretinography (ff-ERG). Peripheral venous blood (5 ml) was collected from the proband, his parents and siblings, and the whole genome DNA was extracted. The proband's DNA was sequenced using whole exome sequencing. Hemizygous and potentially pathogenic mutations were verified by Sanger sequencing. Pathogenicity was assessed according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. Tools such as SpliceAI and dbSNV were used to predict the impact of mutations on mRNA splicing. This study strictly followed the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEECKY-2019[15]). All subjects and guardians of minor subjects signed informed consent forms. **Results** The proband (Ⅲ:1), a 5-year-old boy, presented with recessive nystagmus in

both eyes and a best corrected visual acuity of 0.2. Color vision examination revealed red-green color blindness without night blindness. SD-OCT showed the presence of neuroepithelial structures in both eyes, but the interdigitation zone was blurred in both eyes. ff-ERG showed a slight decrease in rod function and a moderate-severe decrease in cone function in the right eye, and a slight decrease in cone and rod function in the left eye. Gene sequencing results showed that the proband had the hemizygous splice site variant c. 1911-3C>A of the *CACNA1F* gene on the X chromosome. Sanger sequencing showed that neither his mother nor his younger sister carried the variant, suggesting it was novel. This variant site was not recorded in the normal population database (PM2). Bioinformatics tools SpliceAI and dbSNV consistently predicted that this variation affects on splicing. According to the ACMG guidelines, this variation is pathogenic. **Conclusions** A novel variant c. 1911-3C>A in the *CACNA1F* gene was found in a family with CRD, and this variant may be a pathogenic variant site in this CRD family. This discovery expands the spectrum of pathogenic variations in CRD.

[Key words] Mutation; *CACNA1F* gene; Cone-rod dystrophy

Fund program: Important Project of Science and Technology of the Henan Province (LHGJ20240640, LHGJ20200068)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241008-00281

视锥视杆细胞营养不良 (cone-rod dystrophy, CRD) 是一种具有高度临床异质性和遗传异质性的遗传性视网膜黄斑变性疾病, 主要损害视锥细胞, 同时伴不同程度的视杆细胞损伤^[1-2]。其最早出现的症状是视力下降, 常伴有严重的畏光及色觉异常, 晚期中心视力继续下降, 周边视野缺损加重并出现夜盲^[1-2]。CRD 早期眼底可正常或仅表现为视盘色淡等轻微的黄斑损害, 随着病情进展, 视盘逐渐呈蜡黄色, 视网膜血管变细, 出现不同程度的视网膜萎缩性病变, 黄斑区可观察到骨细胞样色素斑沉着^[1-2]。CRD 的全视野视网膜电图主要表现为视锥细胞反应明显下降或呈熄灭型, 视杆细胞反应较视锥细胞轻微^[1-2]。CRD 的遗传方式包括常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR)、常染色体显性遗传 (autosomal dominant, AD)、X 连锁遗传 (X-linked recessive, XL) 及散发病例^[1-2]。目前, RetNet (<http://sph.uth.edu/retnet>) 数据库收录的与 CRD 相关的致病基因共 39 个, 其中 AR 基因 26 个, AD 基因 11 个, XL 基因 2 个。本研究拟采用全外显子组测序技术对收集到的 1 个 CRD 家系成员进行致病基因筛查, 以进一步认识 *CACNA1F* 基因临床表型和基因型关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法, 收集 2019 年 12 月于河南省立眼科医院就诊的 CRD 一家系共 3 代 6 人的临床资料, 其中患者 1 例。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案获河南省立眼科医院伦理委员会批准 [批文号: HNEECKY-2019(15 号)]。所有受试者及

未成年受试者的监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科临床检查 详细询问和记录该家系家族史, 并对先证者及其家系成员进行相关的眼科专科检查, 包括双眼最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、色觉检查、裂隙灯显微镜+前置镜检查、免扩瞳眼底照相 (CR-2 AF, 日本佳能公司)、黄斑区频域相干光断层成像 (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) 仪 (Cirrus HD-OCT 4000, 德国蔡司公司) 和全视野视网膜电图 (full-field electroretinography, ff-ERG) (RETI-Port 21, 德国罗兰公司) 检查。

1.2.2 DNA 提取和保存 使用 EDTA 抗凝管, 采集所有家系成员的外周静脉血 5 ml, 于 4℃ 保存。采用血液 DNA 试剂盒 (北京艾德莱生物科技有限公司) 提取全基因组 DNA。利用琼脂糖凝胶电泳分析 DNA 的降解程度以及是否有 DNA、蛋白质污染, 并用 Qubit 定量平台 (美国赛默飞公司) 检测 DNA 浓度, 符合测序要求的基因组 DNA 分装后保存于 -20℃ 待用。

1.2.3 全外显子组测序、Sanger 验证与致病性分析 取患者及其他受试者的基因组 DNA, 应用基因探针捕获全外显子组, 经文库构建与聚合酶链反应扩增后, 在 Illumina HiSeq 高通量测序平台上对扩增产物进行测序, 平均测序深度大于 100×, 以确保至少 99% 的目标区域覆盖度达到 20× 以上。测序仪得到的原始数据使用 bcl2fastq 将 .bcl 文件转换成 .fastq 文件, 并使用 BWA、Samtools 和 Picard 软件将 reads 比对人类参考基因组 GRCh37/hg19, 生成的 .bam 文件采用 GATK 系列软件进行局部重新比对, 去除重复序列并筛选出变异,

进行 Sanger 测序验证。结合正常人基因组数据库 (GnomAD、ExAC 等) 和千人基因组计划数据库, 采用 Annovar 软件对检出的变异进行注释。参考 OMIM、HGMD、ClinVar 等多种数据库对变异位点进行致病性评估。根据 ACMG 指南^[3], 对新发现的变异进行致病等级评估。采用 SpliceAI 和 dbSNV 预测该变异对 pre-mRNA 的剪接影响。

2 结果

2.1 先证者临床特征

先证者 (Ⅲ:1), 男, 5 岁, 右眼屈光度及矫正视力为 0.2 (+6.00/-2.50×5°), 左眼为 0.2 (+6.50/-2.50×175°)。先证者双眼视力差 2 年, 就诊时存在双眼畏光, 但无夜盲。双眼免散瞳眼底照相显示双眼前、后节未见异常 (图 1); 双眼眼球运动正常, 隐性眼球震颤。色觉检查发现双眼为红、绿色盲。SD-OCT 显示双神经上皮结构存在, 但双眼嵌合体带模糊 (图 2)。ff-ERG 检查显示双眼暗适应 0.01 ERG 振幅均中-重度降低, 暗适应 10.0 ERG a 波振幅均正常, b 波振幅均中-重度降低; 暗适应 3.0 ERG 结果显示右眼 a 波振幅轻度降低, 左眼 a 波振幅正常, 双眼 b 波振幅均中-重度降低。双眼暗适应 3.0 振荡电位各子波均分不清, 振幅大致正常; 双眼明适应 3.0 ERG a 波振幅均轻-中度降低, b 波振幅均中-重度降低。双眼明适应 3.0 闪烁光反应异常, 波形振幅均中-重度降低。以上结果表明右眼视杆系统功能轻度降低, 视锥系统功能中-重度降低, 左眼视锥、视杆系统功能轻度降低 (图 3)。

2.2 基因变异筛查

先证者 (Ⅲ:1) *CACNA1F* 基因所携带的 c.1911-3C>A 半合子变异, 其变异坐标为 X:49079598 G>A。但其母亲 (Ⅱ:2) 及胞妹 (Ⅲ:2) 均未检测到该变异 (图 4,5), 推测其为散发新发变异。*CACNA1F* 基因 c.1911-3C>A 在 ExAC、GnomAD 和 1000Genome 中收录的变异频率均为 0。

2.3 致病性评估

CACNA1F 基因的半合变异 c.1911-3C>A, 位于该基因第 14 号内含子的 -3



图 1 先证者双眼免散瞳眼底照相 双眼视网膜均未见异常 A:右眼 B:左眼

Figure 1 Binocular color fundus photography of the patient
Fundus color photography showed normal fundus in both eyes A:Right eye B:Left eye

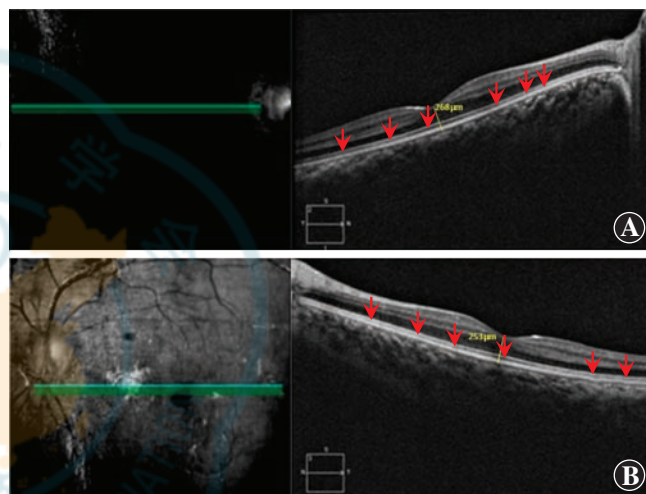


图 2 患者双眼黄斑区 SD-OCT 双神经上皮结构存在, 但嵌合体带暗淡、模糊、不连续 (红色箭头) A:右眼 B:左眼

Figure 2 Binocular SD-OCT images in macula of the patient
The neuroepithelium was normal, while the interdigitation zone showed distinct blurring and loss of definition in both eyes (red arrows) A:Right eye B:Left eye

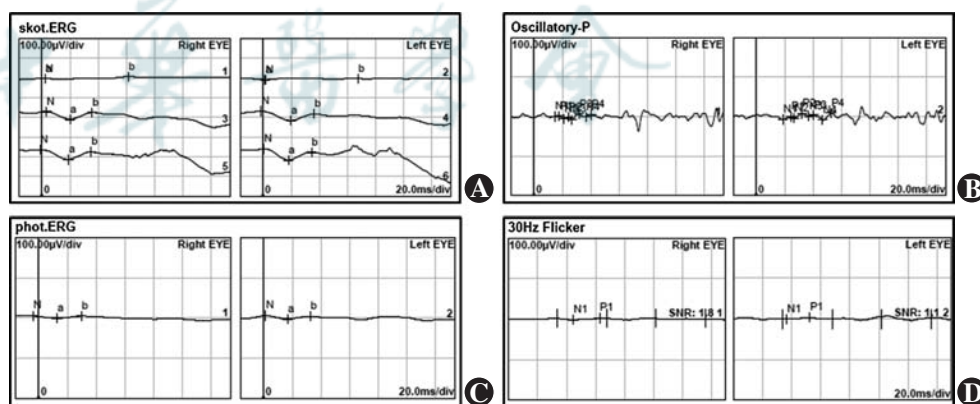


图 3 患者双眼 ff-ERG A: 双眼暗适应 0.01 (R-1, L-2)、3.0 (R-3, L-4) 和 10.0 (R-5, L-6) ERG 波形 B: 双眼暗适应 3.0 振荡电位 各子波分不清, 振幅大致正常 C: 双眼明适应 3.0 ERG 波形 双眼 a 波振幅均轻-中度降低, b 波振幅均中-重度降低 D: 双眼明适应 3.0 闪烁光 ERG 双眼反应异常, 波形振幅均中-重度降低

Figure 3 Binocular ff-ERG findings of the patient A: Scotopic 0.01 (R-1, L-2), 3.0 (R-3, L-4) and 10.0 (R-5, L-6) waves B: Scotopic 3.0 oscillatory potentials waves Waves could not be differentiated from each other, and the amplitudes were roughly normal C: Photopic 3.0 waves The amplitude of a-wave decreased moderate-severe in both eyes, and the amplitude of b-wave decreased moderate-severe in both eyes D: Photopic 30 Hz waves Abnormal responses were seen in both eyes, and waveform amplitudes decreased moderate-severe

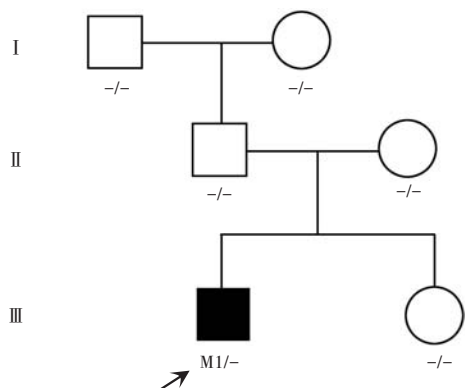


图 4 CRD 患者家系图 ■: 男性患者; □: 正常男性; ○: 正常女性; ↗: 先证者; M1: *CACNA1F* c. 1911-3C>A

Figure 4 Pedigree of the family ■: male patient; □: normal male; ○: normal female; ↗: proband; M1: *CACNA1F* c. 1911-3C>A

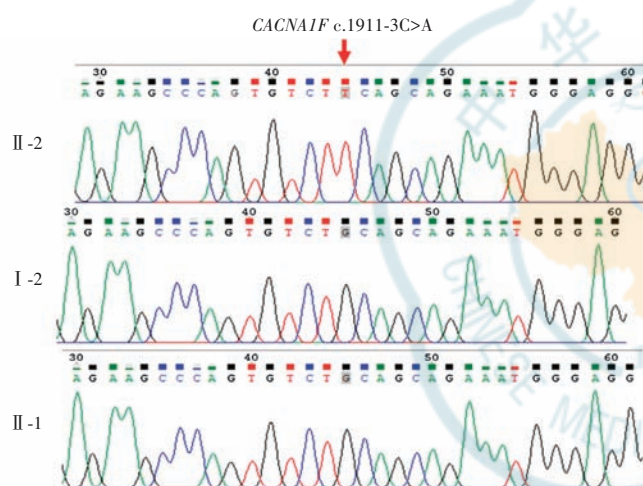


图 5 CRD 家系基因 Sanger 测序图 先证者 III-1 携带 *CACNA1F* 基因 c. 1911-3C>A 变异, 表现为 CRD; 母亲 II-2 及胞妹 III-2 不携带该变异, 无症状

Figure 5 Sanger sequencing results of the CRD family In this pedigree, the proband (III-1) carried c. 1911-3C>A variant in *CACNA1F* gene, presenting with CRD, while the proband's mother II-2 and the proband's younger sister III-2 did not carry the mutation and they were asymptomatic

位置, 紧邻剪切位点, 极有可能破坏 pre-mRNA 的正常剪接过程。该变异可能导致第 15 号外显子被部分或完全跳过, 引起移码变异, 并产生提前终止密码子, 最终生成截短型、无功能的蛋白质产物; 或触发无义介导的 mRNA 降解, 导致蛋白完全缺失。此外, 该变异也可能激活上下游的隐匿剪接位点, 引起框内缺失, 破坏蛋白质的正确折叠或离子通道的门控功能, 严重损害其生物活性。采用 SpliceAI 对该变异进行剪接影响预测, 预测值为 0.81 (≥ 0.2), 提示该变异具有较强的剪接影响 (PVS1)。此外, 该位点 dbSNV_Ada Score 值为 0.98, dbSNV_RF Score 值为 0.67, 均 > 0.6 , 预测影

响剪切, 考虑为致病性变异。Regulatory Mendelian Mutation (ReMM) 评分值为 0.86, 支持致病性。在 ACMG 评级中, 上述预测证据适用于 PP3 (功能预测致病)。该变异为患者的新发变异 (PS2), 未在正常人群数据库和已知位点数据库中检索发现, 系新发现变异位点 (PM2)。根据美国遗传学和标准和 ACMG 指南^[3] 评判: *CACNA1F* 基因的半合子变异 c. 1911-3C>A 为致病的变异。

3 讨论

CRD 的主要特征是原发性锥体变性伴继发性杆细胞受损^[4]; 常伴随眼球震颤、视力障碍、斜视、散光等。CRD 早期需与视锥细胞营养不良 (cone dystrophy, CD) 鉴别; CD 患者的 ERG 中视锥细胞反应缺乏或明显异常, 而视杆细胞反应正常; CRD 的 ERG 中视锥视杆细胞反应均异常, 但视锥细胞反应异常较视杆细胞明显^[1-2]。本研究为先证者的 ff-ERG 检查符合 CRD 表现, 最终诊断为 CRD。

CACNA1F 定位于 XP11.23, 由 48 个外显子组成, 编码一种多通道跨膜蛋白 Cav1.4。Cav1.4 作为电压依赖性钙通道的 α -1 亚基, 介导钙离子流入细胞^[5]; 该蛋白对于机体生理功能作用广泛, 在视网膜的外网层、外核层、内核层、双极细胞层均有表达^[6-7]。在暗适应条件下, 视杆细胞的静息电位可使 Cav1.4 通道保持活性并释放谷氨酸, 从而介导强直性的神经递质释放。*CACNA1F* 基因发生变异会导致 Cav1.4 蛋白表达异常, 使视网膜视细胞中的钙离子内流减少, 影响强直性谷氨酸神经递质的释放, 从而阻碍视觉信号从光感受器细胞向二级神经元传导, 是 X 连锁性视锥视杆细胞营养不良 (X-linked cone-rod dystrophy, CRDX)^[9-12] 的致病基因。截至 2025 年 1 月 20 日检索人类基因组变异数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 已有超过 620 个 *CACNA1F* 基因序列变异, 其中与 CRDX 相关的变异位点共 7 个 (图 6)。此外, 另有病例研究报道与 CRDX 相关的 *CACNA1F* 变异位点包括移码变异 c. 2201del^[9] 和 c. 4347_4353del^[17], 错义变异 c. 245G>A^[9]、c. 2542G>A^[11]、c. 2683C>T^[17]、c. 3043G>A^[17] 和 c. 1537C>T^[17], 剪接位点变异 c. 3847-2A>G^[11] 和 IVS28-1 GCGTC>TGG^[10]。不同的变异位点引起的临床表型多样, 与位点分布位置和视网膜各层受累程度有关, 常伴随视力下降、色觉缺陷、近视、眼球震颤、视网膜和视神经发育异常等^[18]。

CRD 需与 iCSNB 和 Aland Island 眼病相鉴别。CRD 和 iCSNB 均以夜盲为主要表现, 但 CRD 由视杆

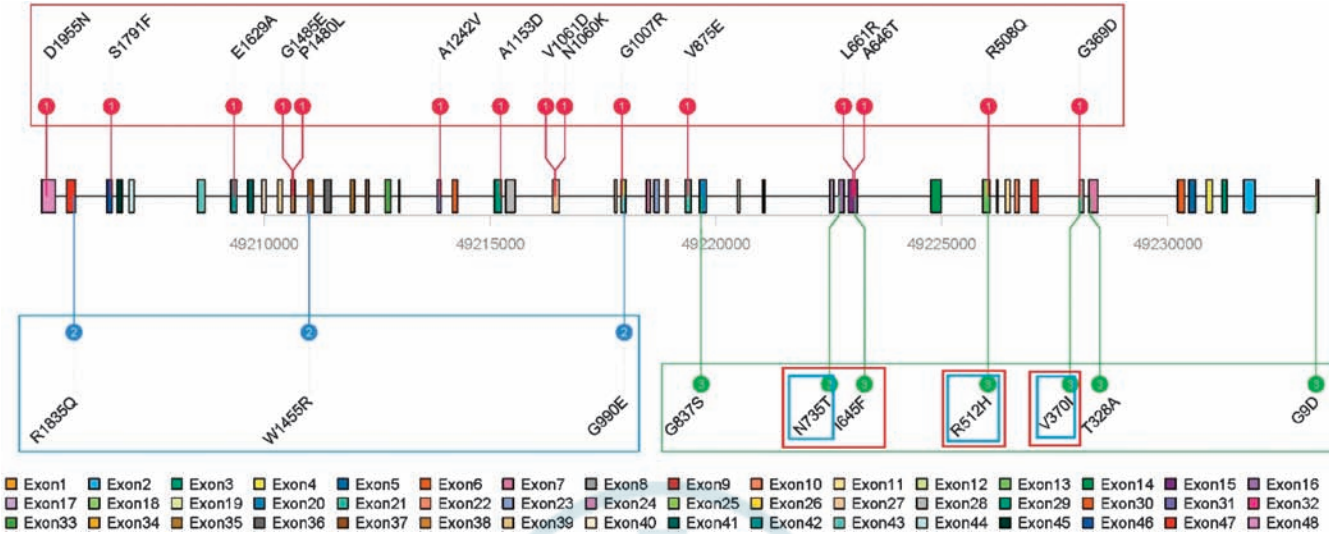


图 6 与视网膜疾病相关的已知变异在 *CACNA1F* 基因上的分布图 数据来源: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>; 并利用 MANE Project 提供的参考转录本进行了标准化注释 绿色方框内为与 CRDX 相关的变异位点; 红色方框内为与先天性静止性夜盲相关的变异位点; 蓝色方框内为与 Aland Island 眼病相关的变异位点

Figure 6 Distribution of known disease-causing variants in the *CACNA1F* gene associated with retinal disorders Variant data were retrieved from a website (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) and mapped to the MANE Select transcript for standardized annotation Within the green box were the variant sites associated with CRDX; within the red box were the variant sites associated with congenital static night blindness; within the blue box were the variant sites associated with Aland island eye disease

细胞的进行性退化引起,而 iCSNB 则是一种视杆细胞功能先天性缺陷所致的静止性疾病;Aland Island 眼病则是一种 X 连锁遗传的静止性视网膜疾病,以先天性夜盲和色觉异常为主要表现,通常不伴随进行性视力恶化。*CACNA1F* 基因变异可引起典型的静止性夜盲 (Aland Island 眼病和 iCSNB),典型表现为先天性夜盲、视力偏低和 ERG 异常,但通常不伴有视网膜结构的进行性退化。本研究中,携带 *CACNA1F* 基因 c. 1911-3C>A 变异的患者表现出与典型 Aland Island 眼病或 iCSNB 不同的临床特征:(1) 进行性加重的视力下降:视力衰退呈进展性,更符合 CRD;(2) 早期的色觉障碍:提示视锥系统在疾病早期即受到突出影响。此外,本研究发现 c. 1911-3C>A 变异仅存在于先证者,不考虑患者母亲为嵌合体的情况下,推测其为一个散发变异。该患者发病较早,病情较重,主要表现为中心视力下降、色觉异常、畏光,且会随时间恶化。因此需要进一步的基因功能研究来确定该变异的具体致病机理。

本研究尚存在以下不足:(1) 仅 1 个散发患者,因此研究的外推性欠佳,未来需进一步的基因功能研究来确定该变异的具体致病机理;(2) 未对先证者母亲 DNA 进行进一步的二代测序,不能完全排除母亲存在低水平嵌合现象的可能,若母亲存在该变异位点,则本病例可能属于 X 连锁隐性遗传而非新发变异所致,这一不确定性可能影响对变异起源方式和遗传模式的准确判断。

目前临床上 CRD 尚无根治方法,主要以延缓病情和改善生活质量为主,包括使用视力辅助工具、补充维生素等。因此早期的基因诊断尤为重要,可以根据患者的基因变异位点提供更有针对性的健康管理和支持性干预。本研究发现了 CRD 的 1 个新的基因变异位点,扩大了 *CACNA1F* 基因的变异谱,为更深入了解 CRD 的发病机制及进一步基因治疗提供了一定研究依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李苗:试验设计、DNA 提取与测序、数据整理、生物信息学分析、文章撰写;彭海鹰:试验设计、临床资料收集及数据分析;唐贺:数据整理与分析、生物信息学分析;魏圆梦:DNA 提取与测序、数据整理与分析及生物信息学分析;史平玲:试验设计、DNA 提取与测序、数据整理与分析、生物信息学分析及论文审阅;梁迎娟:临床资料收集;周钟强:试验设计、研究指导、临床资料收集及论文定稿

参考文献

[1] 盛迅伦,庄文娟. 遗传性眼病的基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2019:127-128.

Sheng XL,Zhuang WJ. Foundation and clinic of hereditary eye diseases [M]. Beijing:People's Medical Publishing House,2019:127-128.

[2] Tsang SH,Sharma T. Progressive cone dystrophy and cone-rod dystrophy (XL,AD,and AR)[J]. Adv Exp Med Biol,2018,1085:53-60. DOI: 10. 1007/978-3-319-95046-4_12.

[3] Li MM,Datto M,Duncavage EJ,et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists[J]. J Mol Diagn,2017,19(1):4-23. DOI:10. 1016/j.

- jmoldx. 2016. 10. 002.
- [4] 慕瑞,朱金燕,王晓光,等. 易误诊为弱视的遗传性视网膜疾病基因型及表型分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(11): 888–895. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 11. 008.
- Qi R, Zhu JY, Wang XG, et al. Analysis of genotype and phenotype of hereditary retinal diseases which are easily misdiagnosed as amblyopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(11): 888–895. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 11. 008.
- [5] Koschak A, Fernandez-Quintero ML, Heigl T, et al. Cav1. 4 dysfunction and congenital stationary night blindness type 2 [J]. Pflugers Arch, 2021, 473(9): 1437–1454. DOI: 10. 1007/s00424-021-02570-x.
- [6] Dai X, Pang S, Wang J, et al. Photoreceptor degeneration in a new Cacna1f mutant mouse model[J]. Exp Eye Res, 2019, 179: 106–114. DOI: 10. 1016/j. exer. 2018. 11. 010.
- [7] Waldner DM, Ito K, Chen LL, et al. Transgenic expression of Cacna1f rescues vision and retinal morphology in a mouse model of congenital stationary night blindness 2a (CSNB2A) [J]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(11): 19. DOI: 10. 1167/tvst. 9. 11. 19.
- [8] Joiner ML, Lee A. Voltage-gated Cav1 channels in disorders of vision and hearing[J]. Curr Mol Pharmacol, 2015, 8(2): 143–148. DOI: 10. 2174/1874467208666150507104937.
- [9] Li Z, Cheng W, Zi F, et al. Four different gene-related cone-rod dystrophy: clinical and genetic findings in six Chinese families with diverse modes of inheritance [J]. Front Genet, 2023, 14: 1157156. DOI: 10. 3389/fgene. 2023. 1157156.
- [10] Du M, Li Y, Zheng P, et al. Identification of a novel CACNA1F mutation in a Chinese family with CORDX3 [J/OL]. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10(11): e2060 [2024–12–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36165086>. DOI: 10. 1002/mgg3. 2060.
- [11] Huang L, Zhang Q, Li S, et al. Exome sequencing of 47 Chinese families with cone-rod dystrophy: mutations in 25 known causative genes [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(6): e65546 [2024–12–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776498>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0065546.
- [12] Hauke J, Schild A, Neugebauer A, et al. A novel large in-frame deletion within the CACNA1F gene associates with a cone-rod dystrophy 3-like phenotype [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(10): e76414 [2024–12–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124559>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0076414.
- [13] Igelman AD, White E, Tayyib A, et al. Characterising the refractive error in paediatric patients with congenital stationary night blindness: a multicentre study [J]. Br J Ophthalmol, 2025, 109(2): 286–292. DOI: 10. 1136/bjo-2023-323747.
- [14] Huang L, Bai X, Xie Y, et al. Clinical and genetic studies for a cohort of patients with congenital stationary night blindness [J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 101. DOI: 10. 1186/s13023-024-03091-3.
- [15] Wyględowska-Promieńska D, Świerczyńska M, Śpiwák D, et al. Aland island eye disease with retinoschisis in the clinical spectrum of cacna1f-associated retinopathy—a case report [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2928. DOI: 10. 3390/ijms25052928.
- [16] Mihalich A, Cammarata G, Tremolada G, et al. Two novel CACNA1F gene mutations cause two different phenotypes: Aland eye Disease and incomplete congenital stationary night blindness [J]. Exp Eye Res, 2022, 221: 109143. DOI: 10. 1016/j. exer. 2022. 109143.
- [17] Huang L, Xiao X, Li S, et al. Molecular genetics of cone-rod dystrophy in Chinese patients: new data from 61 probands and mutation overview of 163 probands [J]. Exp Eye Res, 2016, 146: 252–258. DOI: 10. 1016/j. exer. 2016. 03. 015.
- [18] 王平, 谢黎, 郝晓芸, 等. CACNA1F 基因变异相关眼病临床表型特征 [J]. 中华眼底病杂志, 2024, 40(6): 443–448. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20231221-00497.
- Wang P, Xie L, Hao XY, et al. Clinical characteristics in ocular diseases with CACNA1F genetic variants [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2024, 40(6): 443–448. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20231221-00497.

(收稿日期: 2025-01-19 修回日期: 2025-08-22)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358. 1—2009/ISO 3534-1: 2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 中位数用英文斜体大写 M , 样本均数的标准误用英文小写 σ_x , t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

(本刊编辑部)

