

· 临床研究 ·

先天性白内障一家系 *CRYAB* 基因新变异及临床特点分析张荣¹ 王雅从¹ 李凯² 白洁¹ 马玉桥¹ 张婷婷¹ 张红¹ 刘素丹³¹石家庄市第四医院眼科,石家庄 050000;²石家庄市第四医院产科,石家庄 050000;³石家庄市第四医院儿科,石家庄 050000

通信作者:刘素丹,Email:792958779@qq.com

【摘要】 目的 分析先天性白内障一家系的临床特点和致病基因。**方法** 采用家系调查研究,纳入 2024 年 3 月在石家庄市第四医院眼科确诊的汉族先天性白内障一家系。对先证者及家系中部分成员进行眼科临床检查。采用全外显子测序(WES)对先证者行基因检测,筛选与白内障相关的变异,并通过 Sanger 测序对先证者及家系中其他部分成员进行验证,依据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)遗传变异分类与指南对该变异位点进行分析。**结果** 该家系共 4 代 15 人,其中第 2、3 和 4 代连续出现患者 3 例,包括男 2 例,女 1 例,分别为先证者及其母亲和长子,符合常染色体显性遗传,临床表现为双眼白内障。WES 显示先证者 *CRYAB* 基因第 2 外显子存在 1 个新的插入移码变异 c. 270_271insA,导致第 91 号氨基酸由缬氨酸变为丝氨酸,编码蛋白继续表达 2 个氨基酸后翻译提前终止,丢失 84 个氨基酸(p. V91Sfs2),产生 1 个截短蛋白。Sanger 测序验证结果符合家系共分离。依据 ACMG 指南评分(PM2+PP1+PVS1)提示该变异疑似致病。**结论** *CRYAB* 基因第 2 外显子 c. 270_271insA(p. V91Sfs2)移码变异是该先天性白内障家系的可能致病原因,该变异为首次报道。

【关键词】 先天性白内障; 遗传; 基因变异; *CRYAB* 基因; 临床特点**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划 (20241586)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250319-00086

A novel *CRYAB* gene variation and clinical features in a family with congenital cataractsZhang Rong¹, Wang Yacong¹, Li Kai², Bai Jie¹, Ma Yuqiao¹, Zhang Tingting¹, Zhang Hong¹, Liu Sudan³¹ Department of Ophthalmology, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; ² Department of Obstetrics, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; ³ Department of Pediatrics, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Liu Sudan, Email: 792958779@qq.com

[Abstract] Objective To analyze the clinical features and pathogenic genes of a family with congenital cataracts. **Methods** A pedigree analysis was performed. A Han Chinese family initially diagnosed with congenital cataracts at The Fourth Hospital of Shijiazhuang in March 2024 was enrolled. The proband and selected family members underwent detailed ophthalmic examinations. Potential cataract-associated genetic variants in the proband were identified using whole exome sequencing (WES). Sanger sequencing was employed to confirm the presence of these variants in the proband and other family members. The identified variants were analyzed in accordance with the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). This study adhered to the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Ethics Committee of The Fourth Hospital of Shijiazhuang (No. 20230074). Both the subjects and their guardians were informed of the study purpose and voluntarily signed the informed consent form. **Results** The pedigree included four generations comprising 15 individuals, with three patients identified across the second, third, and fourth generations. These cases included two males and one female, specifically the proband, his mother, and his eldest son. The observed inheritance pattern aligned with an autosomal dominant mode, characterized by the clinical presentation of bilateral cataracts. WES identified a novel frameshift insertion variant c. 270_271insA in exon 2 of the *CRYAB* gene in the proband, resulting in a valine-to-serine substitution at amino acid position 91. This variant induced early termination of translation following the expression of two additional amino acids, loss of 84 amino acids (p. V91Sfs2) and the production of a functionally impaired protein. The Sanger sequencing validation results were consistent with the co-segregation. According to the ACMG classification criteria (PM2+PP1+PVS1), the variant was classified as likely pathogenic. **Conclusions** The frameshift insertion variant c. 270_271insA (p. V91Sfs2) in exon 2 of the *CRYAB* gene is likely the pathogenic cause of congenital cataract in this family. This is the first report of this variant.

[Key words] Congenital cataract; Heredity; Gene variation; *CRYAB* gene; Clinical feature**Fund program:** Medical Science Research Project of Hebei (20241586)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250319-00086



先天性白内障是全球儿童可逆盲的主要原因之一,其总体患病率为 0.63/10 000~9.74/10 000,亚洲地区达到 7.43/10 000^[1-2]。先天性白内障的致病原因多样,其中遗传因素在约 1/3 的病例中起作用,多数表现为非综合征型常染色体显性遗传模式。先天性白内障涉及的基因类型广泛,包括晶状体蛋白基因、膜蛋白基因、细胞骨架蛋白基因、编码转录因子基因以及水通道蛋白基因等^[3]。*CRYAB* 基因作为晶状体蛋白基因家族的一员,位于人类染色体 11q23.1,包含 3 个外显子,编码含 175 个氨基酸的 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白^[4]。既往研究表明,*CRYAB* 基因变异与心肌病、肌原纤维肌病以及多种类型的白内障相关^[5-6]。至今,人类基因突变数据库已记录 18 个与先天性白内障相关的 *CRYAB* 基因致病变异,其中 14 个为错义变异,4 个为移码变异^[6-9]。值得注意的是,这些移码变异均导致蛋白质延长,且均位于 *CRYAB* 基因第 3 外显子的 COOH 端^[6-9]。目前,关于先天性白内障的发病机制尚不明确。本研究拟对先天性白内障一家系的致病基因及临床特点进行分析,以期为其发病机制的探索提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,收集 2024 年 3 月在石家庄市第四医院眼科确诊的汉族先天性白内障一家系。该家系共包括 4 代 15 名成员,其中患者 3 例,所有成员均无近亲婚配史。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经石家庄市第四医院伦理委员会审核批准(批文号:20230074),受试者或其监护人均对本研究知情并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 对部分家系成员进行详细眼科检查,包括视力、非接触眼压计(ST-1000,重庆贝奥新视野医疗设备有限公司)、裂隙灯显微镜(SL 980N,意大利 CSO 公司)、彩色多普勒超声(IU22 型,荷兰飞利浦公司)、直接检眼镜(YZ11D,苏州六六视觉科技有限公司)、眼科 A/B 型超声诊断仪(ODM-2200,天津迈达医学科技股份有限公司)及角膜地形图测试仪(DEA520,上海美沃精密仪器股份有限公司)检查等,并进行全身检查以排除伴有其他系统异常。

1.2.2 全外显子组测序及 Sanger 测序验证 EDTA 抗凝管收集先证者及其父母、配偶和儿子外周全血各 5 ml,选取 100 名无血缘关系且表型正常的健康志愿者血液标本作为对照。采用试剂盒提取 DNA,提取的

DNA 经过打断、筛选、连接、扩增和纯化等步骤构建文库。随后对文库进行杂交、单链环化及清除无意义的 DNA 片段,以采集目标 DNA。采用高通量测序(NovaSeq 6000,美国 Illumina 公司)技术进行全外显子组测序,经过多次循环后得到原始数据,并筛选出与先天性白内障相关的变异。根据前期研究结果,对筛选的 *CRYAB* 基因新变异位点 c. 270_271insA 设计引物进行 Sanger 测序验证,上游引物:5'-ATTTGTAAC CCCTGATCCCCGAC-3',下游引物:5'-AATTACCCGGAC AGAAAGCAGC-3'。所得结果与 *CRYAB* 基因标准序列进行比对,以验证基因芯片捕获和高通量测序结果。此外,采用 Sanger 测序检测其他家系成员是否携带筛选出的可疑致病基因变异,以确定是否符合家系共分离。

1.2.3 变异位点致病性分析 使用 UGENE 软件对多个物种进行比对,以检测该新变异位点是否位于保守区域。应用 ExPasy 在线软件(<http://web.expasy.org/protscale/>)比对变异型蛋白和野生型蛋白的亲水性和理化性质,总平均亲水性评分为负值表示蛋白亲水,负值越高,亲水性越强;评分为正值表示蛋白疏水,分值越高,疏水性越强。稳定系数 ≤ 40 表示蛋白稳定, >40 则表示不稳定。应用 SWISS-MODEL 同源模型数据库及 Pymol 在线软件比对变异型蛋白和野生型蛋白在三维结构上的改变。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)遗传变异分类与指南对 *CRYAB* 基因新变异 c. 270_271insA 进行注释和变异蛋白功能影响的预测,分为致病性、可能致病性、不明确、可能良性和良性^[10]。

2 结果

2.1 该家系临床特点分析

该家系中第 2、3 和 4 代连续出现 3 例患者,其中男 2 例,女 1 例,符合常染色体显性遗传(图 1)。先证者(Ⅲ-5)男,33 岁,32 岁时发现双眼视物稍模糊,双眼晶状体后囊膜局限性混浊(图 2),角膜透明,眼压正常。先证者母亲(Ⅱ-4)和先证者长子(Ⅳ-2)均表现为双眼晶状体后囊膜混浊,视力不受影响(表 1)。3 例患者其他眼部检查及全身系统性检查均未见明显异常。

2.2 全外显子组测序及 Sanger 测序验证分析

通过靶向高通量测序发现,先证者(Ⅲ-5) *CRYAB* 基因第 2 外显子存在 1 个新的移码变异 c. 270_271insA,使第 91 号氨基酸由缬氨酸变为丝氨酸,导致

表 1 该家系白内障患者眼部临床表现
Table 1 Ocular clinical manifestations of some cataract patients in this family

患者	性别	确诊年龄(岁)	BCVA (右眼/左眼)	晶状体 混浊形态	角膜直径 (右眼/左眼, mm)	眼轴长度 (右眼/左眼, mm)	是否 手术	突变位点	氨基酸改变
II-4	女	59	0.8/0.8	后囊膜局限性混浊	10.8/10.8	24.3/24.3	否	c. 270_271insA	p. V91Sfs2
III-5	男	32	1.0/1.0	后囊膜局限性混浊	10.9/10.9	24.8/24.8	否	c. 270_271insA	p. V91Sfs2
IV-2	男	3	0.6/0.6	后囊膜局限性混浊	10.2/10.2	22.1/22.1	否	c. 270_271insA	p. V91Sfs2

注:BCVA:最佳矫正视力

Note:BCVA:best corrected visual acuity

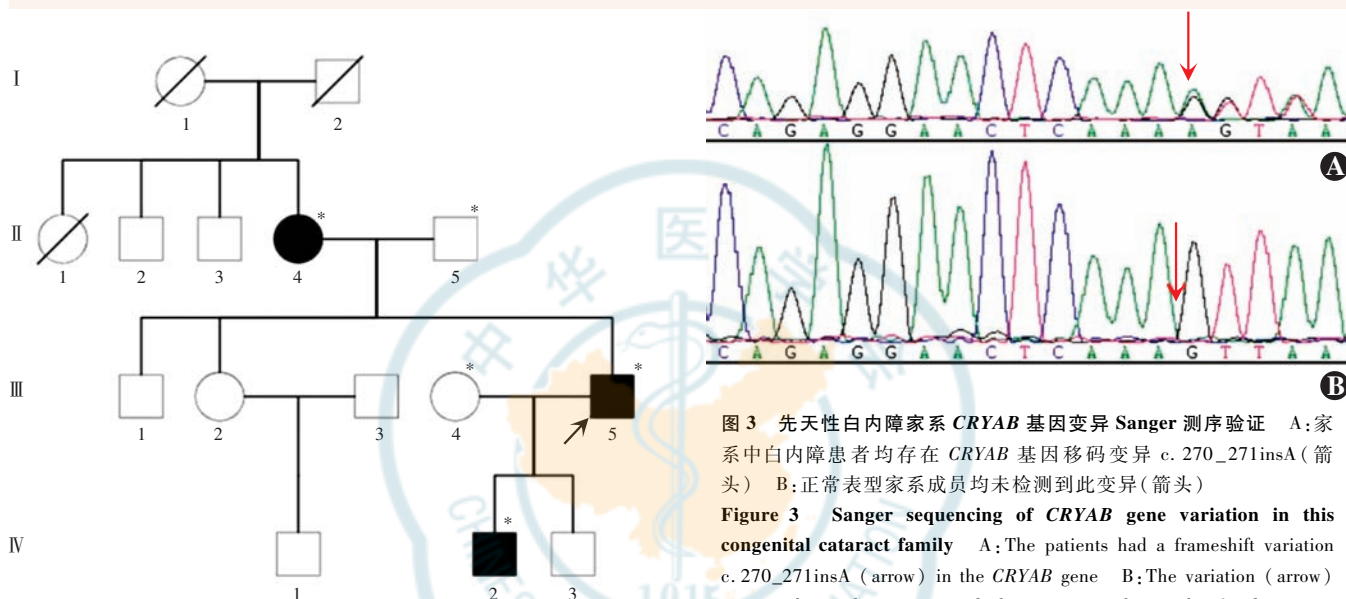


图 1 该先天性白内障家系系谱图 □:正常男性;○:正常女性;
■:男性患者;●:女性患者;/:已故;↑:先证者;* :参加研究人员

Figure 1 Pedigree of a congenital cataract family □:normal male;
○:normal female;■:male patient;●:female patient;/:deceased;↑:
proband; *:participant

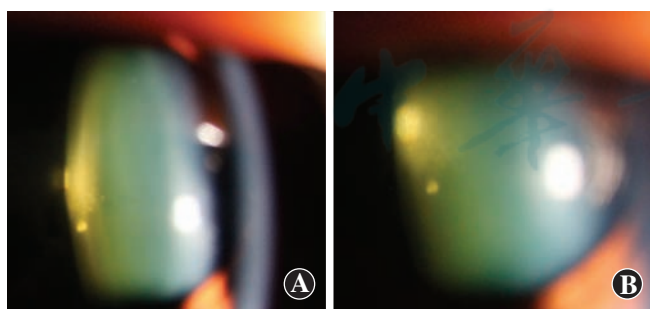


图 2 先证者眼科检查 双眼晶状体后囊膜混浊 A:右眼 B:左眼
Figure 2 Ophthalmic examination of the proband The posterior
capsule of both eyes was cloudy A:Right eye B:Left eye

编码蛋白继续表达 2 个氨基酸后翻译提前终止 (p. V91Sfs2), 丢失 84 个氨基酸, 产生 1 个截短蛋白。Sanger 测序验证发现, 该家系先证者母亲 (II-4) 和长子 (IV-2) 携带该变异, 而表型正常的先证者父亲 (II-5)、配偶 (III-4)、次子 (IV-3) 未发现这一改变, 符合家系共分离 (图 3)。

2.3 生物信息学分析及变异位点致病性分析

UCGENE 分析发现, 该 *CRYAB* 基因变异位点在人类、大鼠、金丝猴、黑猩猩等多个物种中均高度保守 (图 4)。ExPASy 在线软件预测总平均亲疏水性评分结果显示, 与野生型蛋白 (-0.531) 相比, 变异型蛋白 (-0.386) 丢失大量亲水性蛋白, 评分为正值的氨基酸占比增加, 即蛋白疏水性明显增强 (图 5)。稳定系数评分结果显示, 野生型蛋白为 50.10, 突变型蛋白为 70.04, 与野生型蛋白相比, 突变型蛋白稳定性明显下降。结构预测结果显示, *CRYAB* 基因 c. 270_271insA (p. V91Sfs2) 变异改变了 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的三级结构, 丢失大量 α 螺旋、 β 折叠及无规则卷曲结构, 产生了截短蛋白, 影响蛋白质的结构稳定性及诱导聚集体的形成 (图 6)。

移码变异 c. 270_271insA (P. V91Sfs2) 为罕见变异, 在千人数据库和东亚人群数据库 (ExAC_EAS) 中未见收录 (PM2); Sanger 测序验证结果符合家系共分离 (PP1); 该变异丢失大量氨基酸, 为无功能变异 (PVS1)。根据 ACMG 指南标准, 该变异被评为疑似致病变异 (PM2+PP1+PVS1)。

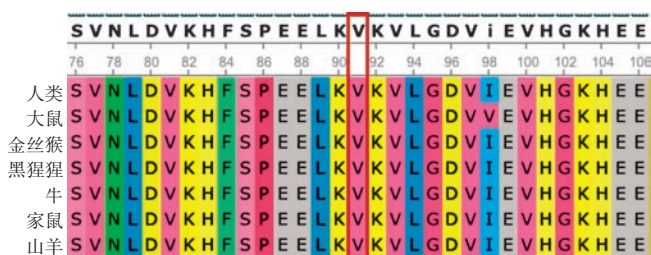


图4 Val91在不同物种间同源性比较 不同物种的 *CRYAB* 基因编码蛋白第91位(方框)酪氨酸高度保守

Figure 4 Comparison of homology of Val91 among different species Tyrosine was highly conserved in position 91 (box) of the *CRYAB* gene in different species

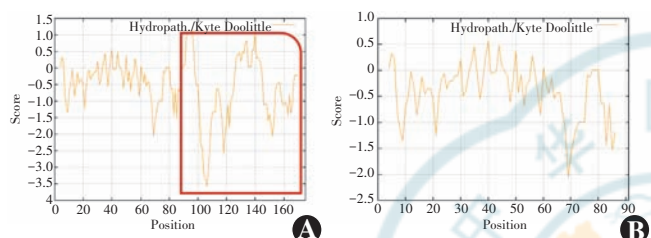


图5 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的亲疏水性改变 与野生型相比,突变型 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白丢失大量亲水性蛋白,评分为正值氨基酸占比增加,即蛋白疏水性增强。红色矩形框为突变型缺失部分 A:野生型 B:突变型

Figure 5 Hydrophilic changes of $\alpha\beta$ -lens protein Compared with the wild type, the mutant $\alpha\beta$ -lens protein lost a large amount of hydrophilic protein, and the proportion of amino acids with a positive score increased, which meant the protein hydrophobicity was enhanced. The red rectangle box indicated the absent region in the mutant type A: Wild type B: Mutant type



图6 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白结构预测 与野生型相比,突变型丢失大量 α 螺旋、 β 折叠及无规则卷曲结构,产生截短蛋白,可能影响蛋白质的结构稳定性及诱导聚集体的形成 A:野生型 B:突变型

Figure 6 Structure prediction of $\alpha\beta$ -lens protein Compared with the wild type, a large number of α -helix, β -fold and irregular curling structures were lost, and truncated proteins were produced, which might affect the structural stability of proteins and induce the formation of aggregates in the mutant type A: Wild type B: Mutant type

3 讨论

$\alpha\beta$ -晶状体蛋白是由 *CRYAB* 基因编码的一种小型热休克蛋白,不仅在晶状体中表达,还在其他组织中广泛表达,尤其是在心肌和骨骼肌中^[4]。因此,*CRYAB* 基因变异可导致多系统疾病,其典型临床特征包括先

天性白内障、心肌病和肌原纤维肌病等^[5-6],偶尔还会出现上睑下垂、视网膜病变、周围神经病变、呼吸功能不全和吞咽困难等^[11-13]。1998年,Vicart等^[14]首次报道 *CRYAB* 基因变异 p. R120G 与先天性白内障合并多系统肌肉疾病相关。2001年,Berry等^[7]首次报道 *CRYAB* 基因变异 p. K150Nfs35 可导致孤立性白内障。此后,陆续有研究报道 *CRYAB* 基因变异导致孤立性白内障、肌肉系统疾病及多系统疾病^[5,15-16]。目前,*CRYAB* 基因变异与临床表型之间的关联尚不十分清楚。*CRYAB* 基因截短变异患者通常表现出更严重的临床表现,包括致病性婴儿高渗性肌营养不良、婴儿期肌原纤维性肌病和呼吸衰竭,但未见白内障的报道^[17-19]。本研究发现 *CRYAB* 基因截短变异仅导致孤立性白内障,症状轻微且基本不影响视力。*CRYAB* 基因变异相关的白内障严重程度可能随年龄增加而加重,并且其表型可能受基因拷贝量的影响^[8],因此本家系患者仍应长期密切随访。此外,*CRYAB* 基因变异通常引发常染色体显性遗传的肌原纤维肌病,其临床特征为晚发且病程缓慢进展^[17]。本研究中患者未表现出心肌病、肌原纤维肌病等严重疾病,可能与家系中患者数量少且目前年龄较小、疾病进展过程缓慢等有关。

CRYAB 基因位于 11 号染色体 D11S4176-D11S908 区域,包含 3 个外显子,编码 175 个氨基酸^[4]。目前报道的 *CRYAB* 基因变异多表现为孤立性白内障表型 (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>),其中 4 例移码变异均位于 *CRYAB* 基因第 3 外显子 COOH 端,导致蛋白质延长^[6-9]。本研究首次在中国先天性白内障一家系中发现 *CRYAB* 基因第 2 外显子存在移码变异 c. 270_271insA,使第 91 号氨基酸由缬氨酸变为丝氨酸,导致编码蛋白在继续表达 2 个氨基酸后提前终止(p. V91Sfs2)。这一变异导致大量 α 螺旋、 β 折叠及无规则卷曲结构丢失,产生截短蛋白,可能影响 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的结构稳定性。基于此,本研究推测 p. V91Sfs2 变异通过降低 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的结构稳定性而导致先天性白内障,后续可通过实验进一步验证。

$\alpha\beta$ -晶状体蛋白不仅具有结构性作用,与 αA -晶状体蛋白以 1:3 的比例形成异源寡聚复合物,还具有分子伴侣活性,可抑制 β 和 γ 晶状体蛋白的聚集,维持晶状体透明度并防止白内障形成^[6,20]。 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白包含 3 个结构域,即位于中间的 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白结构域(ACD)以及位于两端的 NH2 末端尾部和 COOH 末端延伸^[6]。研究表明,ACD 与分子伴侣活性相关,而 NH2 和 COOH 末端结构域则与维持蛋白质的寡聚

化和溶解度有关^[6]。Andley 等^[21]通过动物实验发现, *CRYAB* 基因 p. R120G 变异会降低 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的溶解度, 导致蛋白异常聚集及与中间丝蛋白共聚集。Darvazi 等^[22]利用分子动力学研究发现, *CRYAB* 基因 p. R120G 变异改变 COOH 末端发夹结构的角度, 破坏 IPI motif 与 $\beta 4/\beta 8$ 之间的相互作用以及 R120 和 D109 之间的盐桥, 从而影响 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的寡聚化和分子伴侣活性。p. X176Y 变异通过改变 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的二级和三级结构, 降低蛋白质的溶解度和稳定性, 增加疏水性, 促进其异常聚集^[6]。此外, 有研究提出 p. D140N 变异通过显性负效应可抑制野生型 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的伴侣功能, 加剧其错误折叠和聚集^[16]。本研究中, *CRYAB* 基因变异 p. V91Sfs2 导致 84 个氨基酸丢失, 包括部分 ACD 和 COOH 末端。该截短蛋白可能通过降低结构稳定性, 干扰其分子伴侣活性、改变溶解度及影响蛋白寡聚化, 从而导致异常聚集。此外, *CRYAB* 基因变异 c. 270_271insA 增加了 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白的疏水性, 进一步干扰其结构稳定性, 影响蛋白正常功能。p. D140N 变异与孤立性白内障相关, 其机制可能与显性负效应及肌肉中 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白表达低于晶状体有关^[16]。因此推测 p. V91Sfs2 变异导致孤立性白内障的原因与显性负效应有关。Hamilton 等^[23]提出肌酸激酶与 α -晶状体蛋白的相互作用可能是白内障发展中的一个关键因素。

综上, 本研究在中国先天性白内障一家系中首次发现 *CRYAB* 基因第 2 外显子插入移码变异 c. 270_271insA (p. V91Sfs2), 该变异可能是导致先天性白内障的主要原因。该变异位点的发现不仅扩展了先天性白内障致病基因谱, 也为家系的遗传咨询与产前诊断提供了重要依据, 对预防患者后代再次发生该病的遗传咨询具有一定的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张荣: 实施研究、采集数据、分析数据、文章撰写及修改; 王雅从、刘素丹: 设计试验、实施研究、文章审阅及定稿; 李凯、白洁、马玉桥、张婷婷、张红: 设计试验、实施研究、采集数据

参考文献

- [1] Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, et al. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(9): 1160–1169. DOI: 10.1038/eye.2016.156.
- [2] Wu X, Long E, Lin H, et al. Global prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 388: S55. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31982-1.
- [3] Li J, Chen X, Yan Y, et al. Molecular genetics of congenital cataracts [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 191: 107872. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107872.
- [4] Ghahramani M, Yousefi R, Krivandin A, et al. Structural and functional characterization of D109H and R69C mutant versions of human $\alpha\beta$ -crystallin: the biochemical pathomechanism underlying cataract and myopathy development [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 146: 1142–1160. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.239.
- [5] Ha C, Kim D, Bak M, et al. *CRYAB* stop-loss variant causes rare syndromic dilated cardiomyopathy with congenital cataract: expanding the phenotypic and mutational spectrum of alpha-B crystallinopathy [J]. *J Hum Genet*, 2024, 69(3–4): 159–162. DOI: 10.1038/s10038-023-01218-1.
- [6] Yu Y, Xu J, Qiao Y, et al. A new heterozygous mutation in the stop codon of *CRYAB* (p. X176Y) is liable for congenital posterior pole cataract in a Chinese family [J]. *Ophthalmic Genet*, 2021, 42(2): 139–143. DOI: 10.1080/13816810.2020.1855665.
- [7] Berry V, Francis P, Reddy MA, et al. Alpha-B crystallin gene (*CRYAB*) mutation causes dominant congenital posterior polar cataract in humans [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(5): 1141–1145. DOI: 10.1086/324158.
- [8] van der Smagt JJ, Vink A, Kirkels JH, et al. Congenital posterior pole cataract and adult onset dilating cardiomyopathy: expanding the phenotype of $\alpha\beta$ -crystallinopathies [J]. *Clin Genet*, 2014, 85(4): 381–385. DOI: 10.1111/cge.12169.
- [9] Marcos AT, Amorós D, Muñoz-Cabello B, et al. A novel dominant mutation in *CRYAB* gene leading to a severe phenotype with childhood onset [J/OL]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(8): e1290 [2025–06–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420686/>. DOI: 10.1002/mgg3.1290.
- [10] 盛迅伦. 《ACMG 遗传变异分类标准与指南》解读 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41(9): 898–903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- [11] Sheng XL. Interpretation of standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41(9): 898–903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- [12] Wang C, Zhang L, Nie Z, et al. Mutation of *CRYAB* encoding a conserved mitochondrial chaperone and antiapoptotic protein causes hereditary optic atrophy [J/OL]. *JCI Insight*, 2024, 10(1): e182209 [2025–06–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39561005/>. DOI: 10.1172/jci.insight.182209.
- [13] Cortese A, Currò R, Ronco R, et al. Mutations in alpha-B-crystallin cause autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease with congenital cataracts [J/OL]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(1): e16063 [2025–06–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37772343/>. DOI: 10.1111/ene.16063.
- [14] Panda AK, Nandi SK, Chakraborty A, et al. Differential role of arginine mutations on the structure and functions of α -crystallin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(1 Pt B): 199–210. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.06.004.
- [15] Vicart P, Caron A, Guicheney P, et al. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy [J]. *Nat Genet*, 1998, 20(1): 92–95. DOI: 10.1038/1765.
- [16] Sacconi S, Féasson L, Antoine JC, et al. A novel *CRYAB* mutation resulting in multisystemic disease [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(1): 66–72. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.07.004.
- [17] Liu Y, Zhang X, Luo L, et al. A novel alphaB-crystallin mutation associated with autosomal dominant congenital lamellar cataract [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(3): 1069–1075. DOI: 10.1167/iov.05-1004.
- [18] Forrest KM, Al-Sarraj S, Sewry C, et al. Infantile onset myofibrillar myopathy due to recessive *CRYAB* mutations [J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(1): 37–40. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.11.003.
- [19] Del Bigio MR, Chudley AE, Sarnat HB, et al. Infantile muscular dystrophy in Canadian aboriginals is an $\alpha\beta$ -crystallinopathy [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 866–871. DOI: 10.1002/ana.22331.
- [20] Selcen D, Engel AG. Myofibrillar myopathy caused by novel dominant negative alpha B-crystallin mutations [J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(6): 804–810. DOI: 10.1002/ana.10767.
- [21] Dahlman JM, Margot KL, Ding L, et al. Zebrafish alpha-crystallins: protein structure and chaperone-like activity compared to their mammalian orthologs [J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 88–96.
- [22] Andley UP, Hamilton PD, Ravi N, et al. A knock-in mouse model for the R120G mutation of $\alpha\beta$ -crystallin recapitulates human hereditary myopathy and cataracts [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17671



[2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445271/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0017671.

[22] Darvazi M, Ghorbani M, Ramazi S, et al. A computational study of the R120G mutation in human α B-crystallin: implications for structural stability and functionality [J]. J Biomol Struct Dyn, 2024, 42 (11): 5788-5798. DOI: 10.1080/07391102.2023.2229434.

[23] Hamilton PD, Bozeman SL, Andley UP. Creatine kinase/ α -crystallin

interaction functions in cataract development [J]. Biochem Biophys Rep, 2020, 22: 100748. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100748.

(收稿日期: 2025-07-20 修回日期: 2025-11-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

脉络膜缺损伴脉络膜视网膜皱褶自愈 1 例

李天贺¹ 刘娜² 翟改霞² 王少鹏²

¹滨州医学院第二临床医学院, 烟台 264003; ²淄博市中心医院眼科, 淄博 250036

通信作者: 王少鹏, Email: 904268100@qq.com

Spontaneous resolution of choroidal coloboma with chorioretinal folds: a case report

Li Tianhe¹, Liu Na², Zhai Gaixia², Wang Shaopeng²

¹The Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; ²Department of Ophthalmology, Zibo Central Hospital, Zibo 250036, China

Corresponding author: Wang Shaopeng, Email: 904268100@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231221-00212

患者男, 28 岁, 1 周前无明显诱因出现右眼视力下降, 无眼红、眼痛、视物变形等不适, 2022 年 12 月 17 日于淄博市中心医院就诊。患者既往身体健康, 无吸烟、饮酒史, 无猫、犬等宠物接触史, 无眼部外伤史及手术史, 无太空旅居史。眼科检查: 视力右眼 0.05 (矫正无助), 左眼 1.0; 眼压右眼 6.7 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 20.8 mmHg。双眼前节检查未见异常。右眼瞳孔圆, 相对性传入性瞳孔障碍 (-), 对光反应灵敏。右眼视盘水肿, 边界欠清, 视网膜动静脉血管迂曲, 后极部视网膜皱褶, 黄斑区皱褶明显, 反光不清。左眼视盘边界清, 颜色淡红, 血管走行正常, 黄斑区中心反光可见 (图 1)。扫描激光眼底成像可见右眼鼻侧周边 1 处脉络膜缺损病灶, 约 12 PD 大小, 病灶边缘及表面部分色素沉着, 透见下方巩膜 (图 2)。光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 可见右眼黄斑区脉络膜层增厚, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层凹凸不平, 全层视网膜组织变形伴皱褶, 视盘水肿 (图 3)。眼部 B 型超声检查示右眼球壁增厚。荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查示右眼早期臂-视网膜循环时间正常, 视盘边界欠清, 视网膜动静脉血管迂曲, 鼻侧病灶处可见片状低荧光, 晚期视盘呈高荧光染色, 鼻侧病灶可见明显高荧光。吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 显示右眼中晚期视盘周围及黄斑区视网膜不规则皱褶。鼻侧病灶处呈持续性低荧光 (图 4)。眼眶 CT 检查未见异常。诊断: 右眼脉络膜视网膜皱褶 (chorioretinal folds, CRF) (原因: 右眼巩膜炎?)。给予右眼球旁注射曲安奈德 20 mg; 每日口服强的松 30 mg。2 周后复诊, 右眼最佳矫正视力 0.05, 眼压 6.5 mmHg。视网膜脉络膜皱褶无明显变化, OCT 示右眼黄斑区视网膜及脉络膜皱褶明显, 黄斑中心凹形态不清。患者停止口服强的松, 于外院就诊, 完善全身辅助检查, 血常规、生化常规、输血前检查、凝血检查正常。全身 PET-

CT 检查未见异常。患者未再接受任何治疗, 淄博市中心医院眼科门诊随访。3 个月后复诊, 双眼视力 1.0, 眼压右眼 19 mmHg, 左眼 20 mmHg。右眼视盘边界清, 颜色淡红, 视网膜血管走行正常, 视网膜皱褶消失 (图 2)。全景 OCT 检查显示, 右眼黄斑区视网膜结构正常, 未见视网膜及脉络膜皱褶 (图 3)。

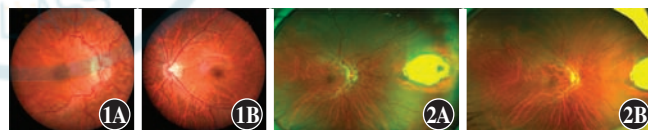


图 1 首诊时患者双眼彩色眼底照相 右眼视盘边界不清, 视网膜动静脉迂曲扩张, 后极部视网膜不规则皱褶, 黄斑区显著; 左眼视盘边界清, 视网膜血管走行正常 A: 右眼 B: 左眼 图 2 首诊时和 3 个月时患者右眼扫描激光眼底成像 A: 首诊时, 右眼视盘边界不清, 视网膜血管迂曲扩张, 中周部视网膜皱褶。鼻侧周边可见团状病灶, 约 12 PD, 边界清晰, 表面及边缘部分色素增生 B: 3 个月时, 右眼视盘边界清, 视网膜平伏, 皱褶消退

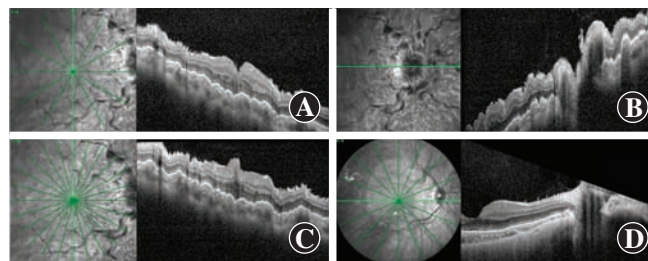


图 3 患者首诊时、2 周时和 3 个月时右眼 OCT 检查 A: 首诊时右眼黄斑区视网膜增厚, RPE、椭圆体带、外界膜线状结构消失, 呈凹凸不平曲线状, 神经节细胞层可见细小皱褶 B: 首诊时右眼视盘水肿, 视盘周围视网膜全层皱褶 C: 2 周时右眼黄斑区视网膜脉络膜皱褶明显, 黄斑中心凹形态不清 D: 3 个月时右眼黄斑区和视盘周围视网膜及脉络膜皱褶消退, 黄斑中心凹形态正常, 外界膜、椭圆体带线状连续完整 OCT: 光学相干断层扫描