

· 临床研究 ·

NRL 基因致病变异致常染色体隐性遗传 ESCS 伴斜视一家系临床表型和遗传特征分析

李杰¹ 栗占荣¹ 李冠峰² 蒋永强¹ 路小楠¹ 柳晓辉¹ 戴淑真¹

¹河南省人民医院眼科 郑州大学人民医院 河南省立眼科医院, 郑州 450003; ²河南省儿童医院眼科 郑州大学附属儿童医院 河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室, 郑州 450018

通信作者: 戴淑真, Email: dsz997300056@163.com

【摘要】 目的 分析以斜视为首诊症状的神经视网膜亮氨酸拉链(NRL)基因致病变异致常染色体隐性遗传增强 S-锥体综合征(ESCS)一家系的临床表型和遗传特征。**方法** 采用家系调查研究, 纳入 2019 年 7 月首次就诊于河南省立眼科医院的汉族 ESCS 一家系, 共 2 代 5 人, 其中患者 2 例。详细询问先证者及其家系成员病史和家族史, 行验光、色觉、斜视度、眼球运动情况、眼底照相、Octopus 静态视野、光学相干断层扫描(OCT)、视网膜电图(ERG)、视觉诱发电位(VEP)检查。采集家系成员外周静脉血并提取 DNA, 采用全外显子测序技术检测基因变异位点, 对可疑的变异位点进行 Sanger 测序验证, 分析变异位点致病性。**结果** 先证者女, 7 岁, 以间歇性外斜视伴发分离性垂直偏斜就诊, 先证者胞妹以间歇性外斜视伴发代偿头位就诊, 二人均存在隐性眼球震颤, 视力轻度低下, 眼底呈簇状色素视网膜变性。OCT 显示周边区神经上皮结构紊乱, 黄斑区相对保留。静态阈值视野检查显示白光-白光视野缩窄(环形暗点), 蓝光-黄光视野较前者缩窄范围和敏感度明显改善, 提示 S-锥细胞功能增强。ERG 全反应波形重度降低, 视锥细胞相对保留部分反应, 视杆细胞基本未引出波形。全外显子组测序显示 NRL 基因存在复合杂合变异 c. 434T>C(p. L145P)、c. 238C>T(p. Q80*), 其中 c. 434T>C 为新发现的变异位点。Sanger 测序验证结果显示, 该变异符合家系共分离。经美国医学遗传学与基因组学学会序列变异解读标准和指南评估, c. 434T>C(p. L145P)可能致病, c. 238C>T(p. Q80*)致病。**结论** ESCS 家系发现 NRL 基因 1 个新的变异位点 c. 434T>C, 且伴发外斜视与代偿头位。

【关键词】 增强 S-锥体综合征; 斜视; NRL 基因; 常染色体隐性

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20200069)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20251124-00403

Clinical phenotype and genetic characteristics of a pedigree with autosomal recessive enhanced S-cone syndrome and strabismus caused by pathogenic variants in the NRL gene

Li Jie¹, Li Zhanrong¹, Li Guanpeng², Jiang Yongqiang¹, Lu Xiaonan¹, Liu Xiaohui¹, Dai Shuzhen¹

¹Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China; ²Department of Ophthalmology, Henan Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Provincial Key Laboratory of Children's Genetic and Metabolic Diseases, Zhengzhou 450018, China

Corresponding author: Dai Shuzhen, Email: dsz997300056@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical phenotypes and genetic characteristics of a Chinese Han pedigree with autosomal recessive enhanced S-cone syndrome (ESCS) caused by pathogenic variants in the Neural retina leucine zipper (NRL) gene, presenting with strabismus as the initial symptom. **Methods** A pedigree investigation was conducted. A two-generation Chinese Han family with 5 members, including two ESCS patients, who first visited Henan Eye Hospital in July 2019, was enrolled. Detailed medical and family histories of the proband and family members were collected. All subjects underwent comprehensive ophthalmic examinations, including refraction, color vision test, strabismus angle measurement, ocular motility evaluation, fundus photography, Octopus static perimetry, optical coherence tomography (OCT), electroretinography (ERG), and visual evoked potential (VEP). Peripheral venous blood samples were collected from all family members for DNA extraction. Whole-exome sequencing (WES) was performed to screen candidate variants, followed by Sanger sequencing for verification of suspected variants, and pathogenicity of the identified variants was evaluated. This study complied with the Declaration of Helsinki, and the research protocol was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEECKY-2017[6]). Written informed consent was obtained from all participants and guardians of pediatric patients. **Results** The proband was a 7-year-old girl presenting with intermittent exotropia combined with dissociated vertical deviation. Her younger sister presented with intermittent exotropia accompanied by compensatory head posture. They both exhibited latent nystagmus and mild visual impairment, with clustered pigmentary retinal



degeneration. OCT revealed a disorganized neurosensory structure in the peripheral retina, while the macular area was relatively preserved. Static threshold perimetry revealed white-on-white field constriction (ring scotoma), while blue-on-yellow perimetry showed less constriction with markedly better sensitivity, suggesting enhanced S-cone function. ERG showed overall severely attenuated waveforms, with relatively preserved cone responses and essentially non-recordable rod responses. Whole-exome sequencing identified compound heterozygous variants in the *NRL* gene: c. 434T>C (p. L145P) and c. 238C>T (p. Q80*). The variant c. 434T>C was a novel variant. Sanger sequencing confirmed that these variants co-segregated with the disease phenotype within the pedigree. According to the American College of Medical Genetics and Genomics standards and guidelines for sequence variant interpretation, c. 434T>C was classified as likely pathogenic, and c. 238C>T as pathogenic. **Conclusions** A novel *NRL* variant c. 434T>C is identified in this ESCS pedigree, and the patients are complicated with exotropia and compensatory head posture.

[Key words] Enhanced S-cone syndrome; Strabismus; *NRL* gene; Autosomal recessive inheritance

Fund program: Henan Medical Science and Technology Research Plan (Joint Construction) Project (LHGJ20200069)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20251124-00403

神经视网膜亮氨酸拉链 (neural retina leucine zipper, *NRL*) 基因 (OMIM 162080) 定位于人类染色体 14q11.2, 编码的蛋白质属于碱性基序-亮氨酸拉链 (basic motif-leucine zipper, bZIP) 转录因子, 包含一个 Maf 反式激活结构域和一个碱性 bZIP 结构域 (负责 DNA 结合与二聚化), *NRL* 可诱导核受体亚家族 2, E 组, 成员 3 (nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3, NR2E3) 表达, 与 *NRL* 共同作用激活杆基因并抑制锥基因, *Nrl* 基因敲除小鼠与 rd7 小鼠 (其 *Nr2e3* 基因存在缺陷) 的 S 锥细胞数量都显著增加^[1]。*NR2E3* 显性致病变异已被证实与视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 相关, 而 *NR2E3* 隐性致病变异与 3 种不同但有重叠的表型相关: 增强 S-锥体综合征 (enhanced S-cone syndrome, ESCS)、Goldmann-Favre 综合征和簇状 RP^[2-4]。本团队曾报道过 1 个中国汉族 *NR2E3* 相关 ESCS 家系; 与 *NR2E3* 类似, *NRL* 基因显性致病变异与 RP 表型相关, 隐性致病变异与 ESCS 表型相关^[5], 主要特征包括: 团簇状色素性视网膜变性、S-锥细胞灵敏度升高和视杆细胞功能减弱^[6]。然而, 人类 *NRL* 隐性致病变异的表型报道十分罕见^[7]。本研究拟报道以斜视为首诊症状的 *NRL* 基因变异致常染色体隐性遗传 ESCS 一家系的临床表型和遗传特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究, 纳入 2019 年 7 月首次就诊于河南省立眼科医院的 2 例中国汉族斜视患儿及其父母、胞弟。详细询问先证者及其家系成员病史和家族史, 经临床检查和基因检测确诊为 ESCS (图 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经河南省立眼科医院伦理委员会审核批准 [批文号: HNEECKY-2017(6)], 受试者及患儿监护人均签署知情同意书。

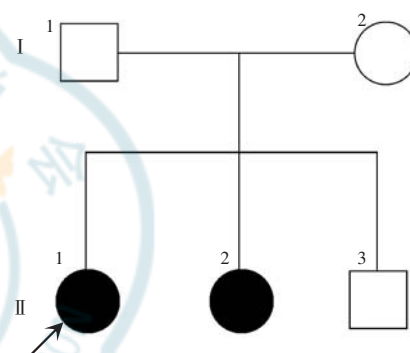


图 1 家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 患病男性; ●: 患病女性; ↗: 先证者

Figure 1 Pedigree of the family □: unaffected male; ○: unaffected female; ■: affected male; ●: affected female; ↗: proband

1.2 方法

1.2.1 一般检查 先证者及其胞妹行验光检查, 采用超广角扫描激光眼底成像系统 (Optos200Tx, 英国 Optos 公司) 记录眼底彩照及自发荧光、Octopus 视野计 (Octopus 900, 瑞士 Haag-Streit 集团) 检查视野、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 仪 (RTVue, 美国 Optovue 公司) 检测视网膜结构、视网膜电图 (electroretinography, ERG) 和视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) (Vision Monitor, 法国 Metrovision 公司) 检查视网膜功能与视觉通路、俞自萍色盲本检查色觉、三棱镜交替遮盖法检查患儿斜视度、眼球运动情况。根据检查结果设计斜视手术方式。

1.2.2 基因组 DNA 提取 采集家系成员外周静脉血并提取 DNA。按照血液基因组 DNA 提取试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有限公司] 标准操作流程提取全基因组 DNA。采用 Qubit 2.0 型荧光计 (美国 Invitrogen 公司) 及 0.8% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 质量, 将浓度 >10 ng/μl、体积 >30 μl、总量 >1 200 ng 的 DNA 分装后保存于 -20 °C 备用。

1.2.3 全外显子组测序和 Sanger 测序验证 采用 xGen® Exome Research Panel v1.0 捕获探针(美国 IDT 公司)与 gDNA 文库杂交,富集目标区域 DNA 片段,构建全外显子文库。通过 NovaSeq 6000 高通量测序平台(美国 Illumina 公司)测序,目标序列测序覆盖度 $\geq 99\%$; BclToFastq 分析软件质控原始数据。应用 Burrows-Wheeler Aligner 比对软件(<https://github.com/lh3/bwa>)与参考序列 GRCh37/hg19 比对分析。采用 GATK 软件分析单核苷酸多态性以及插入和缺失,得到候选基因的全部变异。变异过滤标准:变异深度 $\geq 10\times$, 变异率 $\geq 30\%$, 筛选变异质量 >20 。剔除最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) >0.005 的多态位点、同义变异、内含子区域变异;同时结合家系共分离情况辅助筛选。对测序变异结果进行 Sanger 测序法验证。根据变异位点设计正向、反向引物,PCR 扩增相应的 DNA 片段,扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳,按照凝胶纯化提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作步骤分离纯化目标条带。纯化产物经 PCR 扩增后,采用 ABI 3730XL 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行测序分析。

1.2.4 变异位点致病性分析 对筛选出的变异位点在家系成员中进行共分离验证。检索变异位点在千人基因组、东亚千人组、单碱基多态性数据库、外显子集合联合数据库等的收录情况。采用 PROVEAN、SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、MetaRNN、REVEL、M-CAP、CADD 蛋白预测软件进行变异注释及危害预测。依据所得变异位点,使用 MEGA11 软件构建突变型氨基酸序列,并与野生型氨基酸序列进行比较。使用 PyMOL 分析工具进行野生型和突变型蛋白三维结构可视化分析。采用美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)和美国分子病理学会基因变异解读标准和指南^[8]对基因变异位点进行致病性分析。

2 结果

2.1 家系成员临床表型及诊疗经过

先证者女,7 岁,4 岁时发现斜视。睫状肌麻痹验光:右眼 +1.50 DS/-2.25 DC $\times 5 \rightarrow 0.6$,左眼 +1.75 DS/-2.25 DC $\times 175 \rightarrow 0.7$;色觉正常;眼底检查显示视网膜血管弓色素沉着异常,曾诊断为静脉旁色素沉着与脉络膜缺损等疾病;斜视专科检查:间歇性外斜视伴 A 征,双眼上斜肌亢进,双眼上飘(图 2),符合 Helveston 综合征诊断;眼轴长度:右眼 22.53 mm,左眼 22.57 mm;角膜厚度、直径、曲率及前房深度、晶状体厚度均处于

正常范围;眼底彩照可见血管弓及血管旁团簇状色素沉积,穿插数个类拇指压迹样萎缩灶,透见巩膜,血管弓以内黄斑区及周边相对保留;眼底自发荧光显示沿血管弓分布的团簇状低荧光,及萎缩区的透亮高荧光和黄斑区相对保留的正常荧光及黄斑周边病变的高自发荧光斑点(图 3)。OCT 检查显示双眼黄斑椭圆体带稍模糊,除黄斑外,余可视区神经上皮结构紊乱,层次欠清晰,神经上皮内可见团状中高反射信号,神经上皮外层结构紊乱变薄,血管弓起始区可见局部神经上皮外层及脉络膜萎缩灶(图 4)。静态阈值视野检查显示白光-白光视野缩窄(环形暗点),蓝光-黄光视野较前者缩窄范围和敏感度明显改善(图 5)。闪光 VEP 显示 P2 波峰轻度延长,振幅尚可。闪光 ERG 检查(角膜电极镇静下)显示视杆细胞反应未引出波形;最大混合反应:双眼 a、b 波振幅极低;振荡电位未引出波形;视锥反应双眼 a 波峰时延迟,a、b 波振幅极低;30 Hz 闪烁双眼未引出波形(图 6)。随访 2 年后于 2021 年 7 月在全身麻醉下行斜视矫正手术,具体为双外直肌后徙 5 mm+双上直肌后徙 7 mm+双上斜肌延长 6 mm。术后 4 年随访,眼位正,交替遮盖试验阴性;显然验光右眼 -0.75 DS/-2.00 DC $\times 15 \rightarrow 0.9$,左眼 -0.50 DS/-1.50 DC $\times 160 \rightarrow 0.9$ 。

先证者胞妹,4 岁,1 岁时发现斜视。睫状肌麻痹验光:右眼 +2.75 DS/-1.00 DC $\times 30 \rightarrow 0.2$,左眼 +3.00 DS/-2.75 DC $\times 160 \rightarrow 0.3$ 。斜视专科检查:旋转性眼球震颤伴外斜视,伴随头向左肩倾斜,面向右偏,视线向左(图 2);眼轴长度:右眼 21.77 mm,左眼 21.87 mm。余检查结果与先证者基本一致。2021 年 7 月在全身麻醉下行斜视矫正手术,具体为右眼下斜肌断腱+左上斜肌断腱+左外直肌后退 5 mm+内直肌缩短 5 mm。术后 4 年随访,水平残余外斜 5°,头位改善;显然验光右眼 +1.25 DS/-2.25 DC $\times 15 \rightarrow 0.8$,左眼 +1.75 DS/-2.75 DC $\times 150 \rightarrow 0.7$ 。

先证者父亲,显然验光右眼 -2.50 DS/-1.25 DC $\times 90 \rightarrow 0.8$,左眼 -3.25 DS/-1.50 DC $\times 90 \rightarrow 0.8$ 。眼位、眼前节及眼底检查均未见异常,ERG 波形未见明显异常。先证者母亲,显然验光右眼 +0.50 DS/-1.00 DC $\times 95 \rightarrow 1.0$,左眼 +5.00 DS/-1.75 DC $\times 80 \rightarrow 0.1$ 。眼位、眼前节及眼底检查均未见异常,ERG 波形未见明显异常。左眼视力差考虑屈光参差性弱视。

2.2 基因检测结果分析

全外显子组测序结果显示,先证者及其胞妹均存在 *NRL* 基因(NM_001354768)复合杂合变异:外显子 3 c.434T>C(p. L145P)和外显子 2 c.238C>T(p. Q80*),

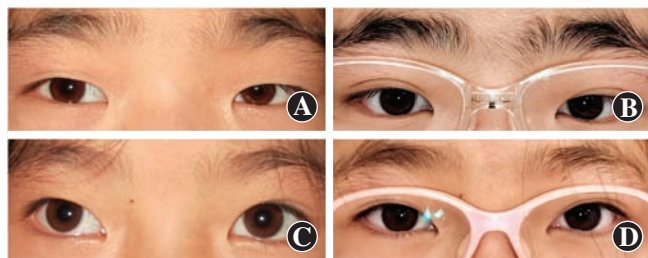


图 2 先证者及其胞妹眼位图 A:先证者术前眼位图 右眼角膜映光点位于鼻侧 10° B:先证者术后眼位图 双眼角膜映光点位于中央 C:先证者胞妹术前眼位图 右眼角膜映光点位于鼻侧 15° D:先证者胞妹术后眼位图 左眼角膜映光点位于鼻侧 5°

Figure 2 Ocular alignment images of the proband and her younger sister A: Preoperative ocular alignment of the proband The corneal light reflex of the right eye was located 10° nasally B: Postoperative ocular alignment of the proband The corneal light reflex was centrally located in both eyes C: Preoperative ocular alignment of the proband's younger sister The corneal light reflex of the right eye was located 15° nasally D: Postoperative ocular alignment of the proband's younger sister The corneal light reflex of the left eye was located 5° nasally

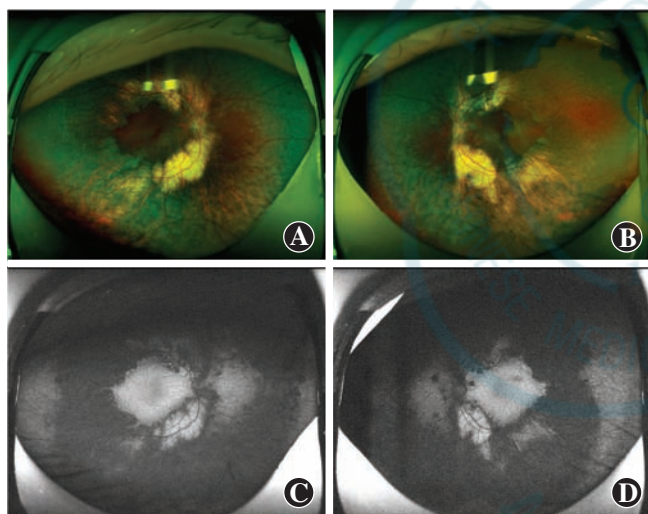


图 3 先证者激光扫描眼底图像及自发荧光照相 A、B:眼底彩照显示血管弓及血管旁团簇状色素沉积,散在数个类拇指压迹样萎缩灶,血管弓以内黄斑区及周边视网膜结构相对保留 C、D:自发荧光图像显示沿血管弓分布的团簇状低荧光及萎缩区的透亮高荧光;黄斑区维持正常荧光,黄斑周边可见病变相关高自发荧光斑点 A、C:右眼 B、D:左眼

Figure 3 Scanning laser ophthalmoscopy and fundus autofluorescence imaging of the proband A, B: Colorful images showed clustered pigment deposition along the vascular arcades and paravascular regions, interspersed with several thumbprint-like atrophic lesions. The macula within the vascular arcades and the peripheral retina were relatively preserved C, D: Autofluorescence imaging revealed clustered hypoautofluorescence along the vascular arcades, hyperautofluorescence corresponding to the atrophic areas, relatively preserved normal autofluorescence in the macula, and hyperautofluorescent spots in the peripheral macular region A, C: Right eye B, D: Left eye

158)。c. 434T>C(p. L145P)编码区第 434 位碱基由 T 变为 C,蛋白由亮氨酸变为脯氨酸,遗传自母亲。c. 238C>T(p. Q80*, 158)编码区第 238 位碱基由 C 变为 T,蛋白由谷氨酰胺变为终止氨基酸,遗传自父亲

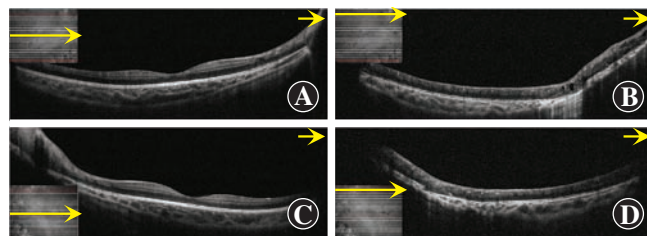


图 4 先证者光学相干断层扫描检查 双眼黄斑区椭圆体带稍模糊,除黄斑外,余可视区神经上皮结构紊乱,层次欠清晰,神经上皮内可见团状中高反射信号,神经上皮外层结构紊乱变薄 A:右眼黄斑区 B:右眼血管弓区 C:左眼黄斑区 D:左眼血管弓区

Figure 4 Optical coherence tomography findings of the proband The ellipsoid zones were slightly indistinct in the macula of both eyes. Outside the macula, the neurosensory retinal architecture was disorganized with poorly defined lamination. Clumped medium-to-high reflective signals were observed within the neurosensory retina, and the outer retinal layers were disorganized and thinned A: Macular area of right eye B: Vascular arcade region of right eye C: Macular area of left eye D: Vascular arcade region of left eye

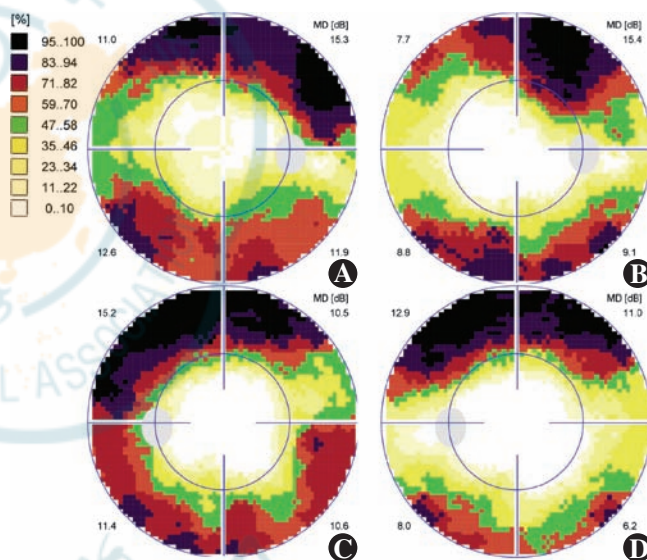


图 5 先证者静态阈值视野检查 蓝-黄光刺激短波长 S 锥反应的视野范围明显优于白-白光刺激所有类型感光细胞的视野范围 A:右眼白-白光刺激 B:右眼蓝-黄光刺激 C:左眼白-白光刺激 D:左眼蓝-黄光刺激

Figure 5 Static threshold perimetry of the proband The visual field extent on blue-yellow (short-wavelength S-cone) stimulation was significantly better than that on white-white (global photoreceptor) stimulation in both eyes A: White-white stimulation of right eye B: Blue-yellow stimulation of right eye C: White-white stimulation of left eye D: Blue-yellow stimulation of left eye

(图 7)。c. 434T>C 在千人基因组及东亚千人组、单碱基多态性数据库、外显子集合联合数据库中均无记录,且 MAF<0.005,属于低频变异;蛋白三维结构显示变异前 NRL 蛋白第 145 位氨基酸 LEU 分别与 SER-141、GLN-148 和 LEU-149 形成 1 个氢键,变异后第 145 位氨基酸 PRO 分别与 GLN-148 和 LEU-149 形成 1 个氢键,氢键位置的变化可能对蛋白结构产生影响,从而影响蛋白功能(图 8);人、家鼠、大鼠、猕猴、猩猩、家

犬、牛、热带爪蟾和斑马鱼等脊椎动物中该位点高度保守(图 9)。依据 ACMG 标准及指南,生物学致病等级为可能致病。变异 c. 238C>T 为截断变异,导致蛋白质终止的位置提前了 158 个氨基酸(图 10),已被 dbSNP 数据库收录,rs 号为 rs2138875137。同时该变异已被 ClinVar 数据库收录为致病变异。先证者胞弟携带 *NRL* 基因 c. 434T>C 杂合变异。

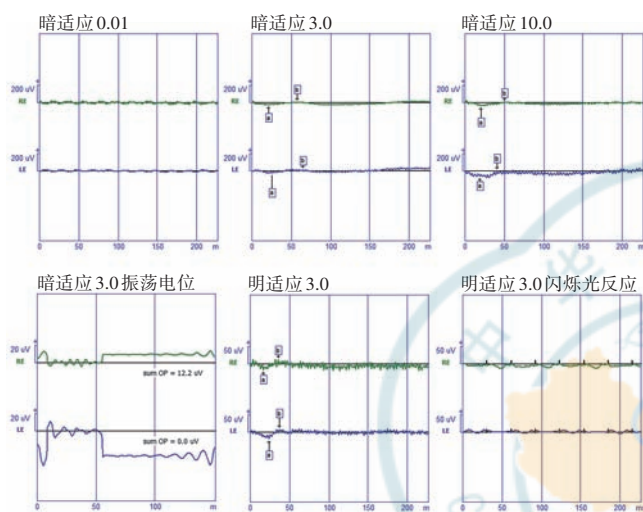


图 6 先证者闪光视网膜电图检查 视杆细胞反应:未引出波形;最大混合反应:双眼 a、b 波振幅极低;振荡电位:未引出波形;视锥细胞反应:双眼 a 波峰时延迟,a、b 波振幅极低;30 Hz 闪烁:双眼未引出波形

Figure 6 Flash electroretinography findings of the proband Rod response: No recordable waveforms in both eyes. Maximal combined response: Markedly reduced amplitudes of both a- and b-waves in both eyes. Oscillatory potentials: No recordable waveforms in both eyes. Cone response: Delayed a-wave peak time and markedly reduced amplitudes of both a- and b-waves in both eyes. 30 Hz flicker response: No recordable waveforms in both eyes

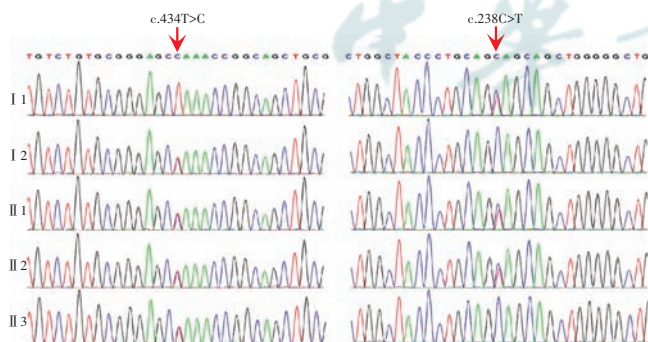


图 7 Sanger 测序图 先证者 II 1、先证者胞妹 II 2 *NRL* 基因存在 c. 434T>C、c. 238C>T 复合杂合变异,父亲 I 1 携带 c. 238C>T,母亲 I 2、弟弟 II 3 携带 c. 434T>C 变异。箭头所示为变异位点 *NRL*: 神经视网膜亮氨酸拉链

Figure 7 Sanger sequencing chromatograms Proband (II 1) and affected sibling (II 2) harbored compound heterozygous variants c. 434T>C and c. 238C>T in the *NRL* gene. The father (I 1) carried the c. 238C>T variant, while the mother (I 2) and the younger brother (II 3) carried the c. 434T>C variant *NRL*: neural retina leucine zipper

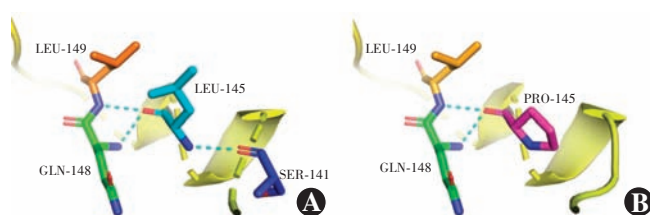


图 8 *NRL* 蛋白 p. L145P 三维结构图(局部) 变异前 *NRL* 蛋白第 145 位氨基酸 LEU 分别与 SER-141、GLN-148 和 LEU-149 形成 1 个氢键;变异后第 145 位氨基酸 PRO 分别与 GLN-148 和 LEU-149 形成 1 个氢键 A:野生型 B:突变型 *NRL*:神经视网膜亮氨酸拉链

Figure 8 Three-dimensional structure of the *NRL* protein (local view) Before mutation, the amino acid LEU at position 145 of *NRL* protein formed a hydrogen bond with SER-141, GLN-148 and LEU-149, respectively; after mutation, the amino acid PRO at position 145 formed a hydrogen bond with GLN-148 and LEU-149 respectively A: Wild-type B: Mutant-type *NRL*: neural retina leucine zipper

	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
Human	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Mus musculus</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Rattus norvegicus</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Macaca mulatta</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Pan troglodytes</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Canis lupus familiaris</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Bos taurus</i>	L	V	S	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Xenopus tropicalis</i>	L	V	G	M	S	V	R	E	L	N	R	Q	L	R	G
<i>Danio rerio</i>	L	V	S	L	S	V	R	E	L	N	R	H	L	R	G

图 9 *NRL* 基因 c. 434T>C (p. L145P) 变异位点保守性分析 *NRL* 蛋白氨基酸位点 L145 在不同物种间高度保守(方框) *NRL*: 神经视网膜亮氨酸拉链

Figure 9 Conservation analysis of the variant site c. 434T>C (p. L145P) of *NRL* gene The amino acid position L145 of the *NRL* protein was highly conserved across different species (indicated by the box) *NRL*: neural retina leucine zipper

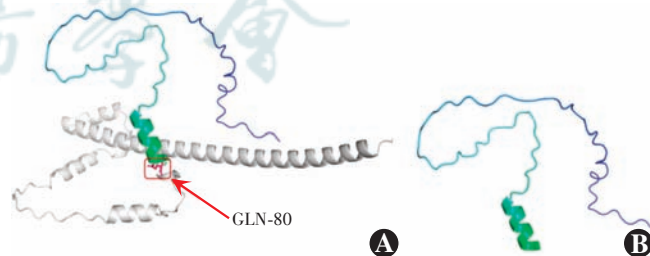


图 10 *NRL* 蛋白 p. Q80*, 158 三维结构示意图 变异导致第 238 位置上的氨基酸 Gln 突变为终止密码子,且导致蛋白相对原来缩短了 158 个氨基酸 A:野生型 B:突变型 *NRL*:神经视网膜亮氨酸拉链

Figure 10 Schematic diagram of the *NRL* protein structure The variant resulted in the substitution of amino acid glutamine (Gln) at position 238 to a stop codon, leading to a short of 158 amino acids A: Wild-type B: Mutant-type *NRL*: neural retina leucine zipper

3 讨论

NRL、*CRX*、*NR2E3*与其他转录因子相互作用,协

同调节视杆细胞特异性基因的活性,从而引导有丝分裂后的感光细胞进入视杆细胞谱系^[9-10]。*NR2E3* 变异导致 ESCS 最早被发现,特征是短波长 S-锥功能增强,中波长 M、L-锥功能减弱,杆功能缺失;理论上推测人类 *NRL* 和 *NR2E3* 变异的表型应彼此相似,但目前报道的 ESCS 几乎完全由 *NR2E3* 变异引起。国外一项针对 27 例 ESCS 病例的筛查中,24 例为 *NR2E3* 变异,仅 1 例为 *NRL* 杂合变异^[11]。二者相关 ESCS 特征对比见表 1。本课题组已报道过 *NR2E3* 复合杂合变异导致的典型 ESCS 一家系,其特征包括早发性夜盲、远视、调节性内斜视、周边视网膜色素样沉积、视网膜劈裂、ERG 呈超常 S 锥反应^[12]。本家系患儿携带 *NRL* 复合杂合变异,眼底沿血管弓分布典型的类圆形、团簇状色素脱失,以及脉络膜萎缩,周边部也有相似的轻度病变,而黄斑区则相对保留。频域后节 OCT 表现为黄斑区以外的神经上皮结构紊乱,尤其是外层变薄、萎缩,内层相对保留;视网膜色素上皮层沿颞侧血管弓出现的团块状沉积,而黄斑区累及较少;提示感光细胞层的累及以及视锥细胞的相对保留。ERG 提示全反应波形重度下降,但视杆细胞反应较视锥细胞严重;静态视野色觉检查法提示 S-锥功能保留:中央视野的比较使用白色对白色和蓝色对黄色光刺激,显示了相对增强的短波功能——黄斑中的短波长 S-锥细胞敏感。Kanda 等^[5]认为 *NRL* 基因变异类型的不同会导致紫红质启动子转录活性增强或丧失,分别引起常染色体显性或隐性遗传疾病。本家系中 *NRL* 基因 c. 238C>T 变异使谷氨酰胺变为终止氨基酸,形成截断变异,导致功能丧失,转录下降,该变异曾在隐性遗传 RP 中报道,但未详细说明临床特征^[13]。而 c. 434T>C 变异既往未曾报道,该变异在脊椎物种中高度保守,且改变了蛋白氢键的位置,依据 ACMG 标准及指南,生物学致病等级为可能致病。因此,该家系虽存在较以往 *NR2E3* 患者更严重的眼底病变,但其特征仍符合已被描述为扩展的 ESCS 临床谱的一部分。

既往报告的大多数 *NRL* 致病性变异是显性遗传,与 RP 表型相关^[5]。ERG 检查表现为普遍的杆-锥功

能障碍,符合典型的 RP 特征,通常没有广泛的成簇色素沉积或 S-锥功能增强的证据^[14]。目前,仅报道了 10 余例与常染色体隐性遗传 *NRL* 相关的 ESCS 病例。Nishiguchi 等^[15]首先从其他视网膜疾病患者中筛查发现以簇状 RP 为特征,视野提示短波长视锥功能增强的一对姐弟,携带 *NRL* 复合杂合变异,包括无义变异(L75fs)与错义变异(L160P)。Newman 等^[16]报告了 2 例簇状 RP 家系,S 锥体特异性 ERG 检测证实短波长敏感反应占主导地位,杆细胞功能丧失,遗传分析揭示了 *NRL* 均存在相同的纯合子功能丧失变异(c. 91C>T;p. Arg31*)。Littink 等^[17]描述了 2 例典型的簇状 RP 家系,其中 1 例携带 *NRL* 基因纯合错义变异(c. 508C>A;p. Arg170Ser),另 1 例则额外携带杂合缺失变异(c. 654del;p. Cys219ValfsTer4),蓝光刺激下的 ERG 反应较琥珀光刺激时增强。Iarossi 等^[14]描述了 2 例无关患儿携带 *NRL* 移码纯合变异 c. 22delC,导致 p. Leu8TrpfsTer11 突变,临床特征以视网膜周边变性为主,ERG 显示典型的超常 S 锥反应。2 例患儿黄斑受累程度存在差别,其中 1 例存在黄斑局灶性中断或缺失,而另 1 例相对正常,体现了表型的多样性。综上所述,ESCS 主要需与 RP 进行鉴别。由于 S-锥细胞 ERG 检查对患者配合度要求较高,因此无法确定既往研究是否记录了有效的测量数据,尤其对于年幼患儿,若伴发眼球震颤,将进一步增加检查难度。因此,文献报道的 *NRL* 相关 RP 病例可能仅行常规 ERG 检查,从而诊断为 RP,因此该病可能并非罕见。临床就诊时应关注患者屈光状态、眼位及眼底形态等,视野检查也是重要的鉴别指标。例如视锥增强可能影响正视化过程,呈中度远视;而 RP 更易并发近视^[18]。眼底沿血管弓分布的团簇状 RP 不同于 RP 周边区的弥散骨细胞样色素沉着,且功能学检查提示短波视锥增强,与 RP 视锥、视杆功能均下降的特点形成鉴别要点。Maggi 等^[19]随访记录了 2 例携带 *NRL* 致病变异患者幼时到成年的病情变化,色素性改变持续加重,而视野、OCT 检查结果相对稳定,ERG 结果略有恶化。本例患者虽随访 6 年,但由于依从性差,尤其在暗室检查

表 1 *NRL* 与 *NR2E3* 相关 ESCS 特征对比
Table 1 Comparison of ESCS characteristics related to *NRL* and *NR2E3*

致病基因	斜视类型	屈光状态	眼底病变	ERG	OCT	视野
<i>NRL</i>	感觉缺陷型外斜视	中低度远视	范围广,团片状色素沉着及色素脱失	全反应波形重度降低,视杆更重	以紊乱、增殖、萎缩为主	视野狭窄,弓形缺损
<i>NR2E3</i>	调节性内斜视	高度远视	较局限,点片状色素沉着及色素灶	明视反应以大振幅波为主	以劈裂、空腔为主	环形暗点,旁中心暗点

注:*NRL*:神经视网膜亮氨酸拉链;*NR2E3*:核受体亚家族 2, E 组,成员 3;ESCS:增强 S-锥体综合征;ERG:视网膜电图;OCT:光学相干断层扫描

Note: *NRL*: neural retina leucine zipper; *NR2E3*: nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3; ESCS: enhanced S-cone syndrome; ERG: electroretinography; OCT: optical coherence tomography



或精神紧张时易出现不明原因的呕吐,造成检查资料收集困难,所以对疾病进展情况的对比分析存在不足,但仅从眼底变化、验光结果及患儿主诉来看,病情似乎相对稳定,无明显发展。

与 RP 患者易伴发斜视相似,ESCS 也常合并斜视,前者绝大部分为外斜视,而 ESCS 患者可为内斜视,也可外斜视;研究表明,RP 患者在疾病早期即出现周边视野丧失,损害了感觉性融像^[20]。本课题组之前报道的 *NR2E3* 相关视网膜疾病患者也是以内斜视为首诊症状,但区别于感觉缺陷型内斜视,属于调节性内斜视,其发病机制可能与知觉系统损害程度轻,视功能保留完善,后期继发了调节异常相关。本家系患儿以外斜视为首诊症状,可能是由于 *NRL* 相关视网膜疾病发病时间更早,视知觉系统损害更重,感觉性融像更差,更易影响双眼视功能的建立和发育;本家系患儿同时伴发分离性垂直偏斜和眼球震颤,也印证了这一猜测。该推测也可通过前述讨论得到印证;*NR2E3* 相关眼底损害一般更轻微,ERG 波形保留更好,而 *NRL* 眼底损伤则较重,ERG 很难记录到波形。

本家系 2 例患儿均携带 2 种隐性遗传的 *NRL* 功能丧失致病变异。基因型-表型关联分析证实了杆细胞到 S-锥细胞功能的转化,进一步证实在光感受器正常发育过程中,*NRL* 调节杆特异性基因。限于患儿配合程度,本研究中 ERG 检查未设置不同参数的光刺激,未得到特定条件下的检测数据,后续随访中将进一步补充相关信息。总之,本报告扩展了常染色体隐性遗传 *NRL* 的致病变异范围,同时丰富了 ESCS 的遗传谱,且证实 *NRL* 隐性致病变异可以呈现 ESCS 样表型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李杰、戴淑真:设计研究、实施研究、采集数据、起草文章;栗占荣、柳晓辉:分析/解释数据、审阅文章;李冠峰、蒋永强、路小楠:实施研究、采集数据

参考文献

- Mears AJ, Kondo M, Swain PK, et al. Nrl is required for rod photoreceptor development[J]. Nat Genet, 2001, 29(4): 447-452. DOI: 10.1038/ng774.
- Sharon D, Sandberg MA, Caruso RC, et al. Shared mutations in *NR2E3* in enhanced S-cone syndrome, Goldmann-Favre syndrome, and many cases of clumped pigmentary retinal degeneration [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(9): 1316-1323. DOI: 10.1001/archophth.121.9.1316.
- Schorderet DF, Escher P. *NR2E3* mutations in enhanced S-cone sensitivity syndrome (ESCS), Goldmann-Favre syndrome (GFS), clumped pigmentary retinal degeneration (CPRD), and retinitis pigmentosa (RP)[J]. Hum Mutat, 2009, 30(11): 1475-1485. DOI: 10.1002/humu.21096.
- Toms M, Ward N, Moosajee M. Nuclear receptor subfamily 2 group E member 3 (*NR2E3*): role in retinal development and disease [J]. Genes (Basel), 2023, 14(7): 1325. DOI: 10.3390/genes14071325.
- Kanda A, Friedman JS, Nishiguchi KM, et al. Retinopathy mutations in the bZIP protein *NRL* alter phosphorylation and transcriptional activity[J]. Hum Mutat, 2007, 28(6): 589-598. DOI: 10.1002/humu.20488.
- Naik A, Ratra D, Banerjee A, et al. Enhanced S-cone syndrome: clinical spectrum in Indian population[J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(4): 523-529. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1480_18.
- Raza M, Cornish EE, Ovens C, et al. *NRL*-associated autosomal recessive retinopathy: novel variants expanding the phenotype, natural history and a comprehensive literature search [J]. Ophthalmic Genet, 2026, 47(1): 22-34. DOI: 10.1080/13816810.2025.2559705.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Sun C, Chen S. Disease-causing mutations in genes encoding transcription factors critical for photoreceptor development [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1134839. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1134839.
- Murphy DP, Kolesnikov AV, Montana CL, et al. Mechanisms of photoreceptor protection upon targeting the *Nrl-Nr2e3* pathway [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(21): e2500446122 [2025-10-24]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40397675/. DOI: 10.1073/pnas.2500446122.
- Wright AF, Reddick AC, Schwartz SB, et al. Mutation analysis of *NR2E3* and *NRL* genes in enhanced S cone syndrome [J]. Hum Mutat, 2004, 24(5): 439. DOI: 10.1002/humu.9285.
- 蒋永强, 陈慷, 李杰, 等. 常染色体隐性遗传增强蓝视锥细胞综合征中国汉族一家系临床和遗传学特征分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(10): 940-947. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210902-00490.
- Jiang YQ, Chen K, Li J, et al. Clinical and genetic characteristics of a Han Chinese family with autosomal recessive enhanced S-cone syndrome [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(10): 940-947. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210902-00490.
- El-Asrag ME, Corton M, McKibbin M, et al. Novel homozygous mutations in the transcription factor *NRL* cause non-syndromic retinitis pigmentosa [J]. Mol Vis, 2022, 28: 48-56.
- Iarossi G, Sinibaldi L, Passarelli C, et al. A novel autosomal recessive variant of the *NRL* gene causing enhanced S-cone syndrome: a morpho-functional analysis of two unrelated pediatric patients [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(9): 2183. DOI: 10.3390/diagnostics12092183.
- Nishiguchi KM, Friedman JS, Sandberg MA, et al. Recessive *NRL* mutations in patients with clumped pigmentary retinal degeneration and relative preservation of blue cone function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(51): 17819-17824. DOI: 10.1073/pnas.0408183101.
- Newman H, Blumen SC, Braverman I, et al. Homozygosity for a recessive loss-of-function mutation of the *NRL* gene is associated with a variant of enhanced S-cone syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5361-5371. DOI: 10.1167/iovs.16-19505.
- Littink KW, Stappers P, Riemsdag F, et al. Autosomal recessive *NRL* mutations in patients with enhanced S-cone syndrome [J]. Genes (Basel), 2018, 9(2): 68. DOI: 10.3390/genes9020068.
- 朱秋蓉, 刘陇黔. 近视与光照的关系 [J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(6): 901-906. DOI: 10.12182/20211160205.
- Zhu QR, Liu LQ. Relationship between myopia and light exposure [J]. J Sichuan Univ (Medical Sciences), 2021, 52(6): 901-906. DOI: 10.12182/20211160205.
- Maggi J, Hanson J, Kurmann L, et al. Retinal dystrophy associated with homozygous variants in *NRL* [J]. Genes (Basel), 2024, 15(12): 1594. DOI: 10.3390/genes15121594.
- Miyata M, Oishi A, Ogino K, et al. Relationship between ocular deviation and visual function in retinitis pigmentosa [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14880. DOI: 10.1038/s41598-018-33211-6.

(收稿日期:2025-11-24 修回日期:2026-06-21)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

