DOI: 10.16016/j.1000-5404.201509095

ABCA4 基因相关的遗传性视网膜变性疾病的表型与基因型分析

梁庆玲,刘 勇,孟晓红,阴正勤 (400038 重庆,第三军医大学西南医院眼科)

[摘要] **目的** 在一组 ABCA4 基因相关的遗传性视网膜变性疾病(hereditary retinal dystrophies, HRD)的无关系先证者中,研究基因型与表型的关系。**方法** 从 2013 年 1 月至 2015 年 7 月到第三军医大学西南医院眼科就诊的病例中,选出确诊为 ABCA4 基因突变的 6 例无关系先证者,应用眼科裂隙灯检查、视力检查、眼底彩色照相、眼底荧光造影、光学相干断层扫描、电生理检查的方法来分析其表型和基因型的关系。**结果** 6 例无关系的先证者中,3 例诊断为 Stargardt 病(Stargardt disease, STGD),2 例诊断为视网膜色素变性(视杆-视锥型,retinitis pigmentosa, RP),1 例诊断为视锥细胞营养不良(cone dystrophy, COD)。其中,先证者 2、6 为 ABCA4 基因的纯合突变,先证者 1、3、4、5 为 ABCA4 基因的杂合突变。所有先证者的黄斑中心凹厚度有不同程度变薄,闪光视网膜电图及多焦视网膜电图的各波形也有不同程度的幅值下降及峰时延迟,且临床表现为视网膜色素变性(视杆-视锥型)的患者黄斑区变薄的程度、电生理各波幅值下降程度及峰时延迟程度更显著。**结论** ABCA4 基因突变可以产生多种临床表型,且同一基因突变方式、同一临床诊断的不同个体病情严重程度有所差异。

[关键词] ABCA4;Stargardt 病;视网膜色素变性;视锥细胞营养不良;遗传性视网膜变性疾病;表型;基因型

[中图法分类号] R596.2;R770.43;R774.13 [文献标志码] A

Clinical and genetic analysis of ABCA4 gene-associated hereditary retinal dystrophy

Liang Qingling, Liu Yong, Meng Xiaohong, Yin Zhengqin (Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship between genotypes and phenotypes in hereditary retinal dystrophy (HRD) associated with adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily A, member 4 (ABCA4) gene mutation. **Methods** Six irrelevant probands with ABCA4 gene mutation, who were diagnosed in our hospital from January 2013 to July 2015, were included in this study. The correlation between the genotypes and phenotypes was investigated based on the genetic testing results and ophthalmic examinations including silt lamp examination, visual acuity testing, fundus photography, fundus fluorescein angiography (FFA), optical coherence tomography (OCT), full-field electroretinography (FERG), and multifocal electroretinography (mfERG). **Results** Three irrelevant probands were diagnosed with Stargardt disease, 2 with autosomal recessive retinitis pigmentosa (rod-cone dystrophy) and 1 with cone dystrophy. Mutation of probands 2 and 6 was homozygote, and that of probands 1, 3, 4 and 5 was heterozygote. The foveal thickness was reduced in all the specimens, and it showed varying modification in different individuals. In addition, FERG and mfERG showed reduced amplitude and prolonged implicit time in all the probands. These symptoms were especially serious in the probands diagnosed with retinitis pigmentosa. **Conclusion** ABCA4 gene mutation can produce different clinical phenotypes. The symptom severity of different individuals is variant even if the probands have the same mutation mode or the same clinical diagnosis.

[**Key words**] ABCA4; Stargardt disease; retinitis pigmentosa; cone dystrophy; hereditary retinal dystrophy; phenotype; genotype

Corresponding author: Yin Zhengqin, Tel: 86-23-68754401, E-mail: yzhengqin@163.com

[通信作者] 阴正勤,电话:(023)68754401,E-mail: yzhengqin@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0733.003.html (2015-12-21)

遗传性视网膜变性疾病(hereditary retinal dystrophies, HRD)是一类严重的、不可逆的致盲性眼病,其病因主要为遗传因素,并且具有高度的临床和遗传异质性,ABCA4 基因是 HRD 常见的基因突变位点[1-2]。目前已报道的 ABCA4 基因的突变形式有 800 多种[3],因此,相应的临床表型也复杂多变,可能的临床表现有 Stargardt 病(Stargardt disease, STGD)、隐性遗传的视网膜色素变性(视杆-视锥型,retinitis pigmentosa,RP)、视锥细胞营养不良(cone dystrophy,COD)、视锥-视杆细胞营养不良(cone-rod dystrophy,CORD)或者部分类型的老年性黄斑变性(age-related macular dystrophy, AMD)等。ABCA4 基因的突变在人群中的发生率是 4.5% ~10%[4-5],其定位于人染色体 1p221,含有 50 个外显子,负责编码 RmP 蛋白,相对分子质量(0 ~250) × 10^3,主要存在于视网膜感光细胞的外节膜盘,对清除视网膜光化学循环中全反式视黄醛和磷脂酰乙醇胺的反应产物,即 N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺(N-retinylidene-Nretinylethanolamine,A2E)起到关键性作用。而 ABCA4 的突变将导致 RmP 蛋白的功能障碍,使 A2E 堆积于视网膜色素上皮,导致视网膜色素上皮层结构及功能受到损害,最终导致视网膜色素变性疾病的发生、发展[6-7]。

STGD 是青少年常见的以中心视力进行性下降为主要表现的黄斑营养不良和遗传性视网膜疾病,其患病率约为 1/10 000[8]。STGD 发病以青少年居多,ABCA4基因的突变是 STGD 最常见的突变基因。其主要临床表现以中心视力的进行性下降为主,典型的专科阳性体征表现为眼底黄斑区圆形或椭圆形萎缩灶及其周围视网膜的黄白色斑点[9-11]。RP 是一类严重的、进行性损害视细胞的致盲性眼病,发病率为 1/3 500 ~ 1/4 000[12]。视杆-视锥型 RP 是视网膜色素变性的一种类型,发病早期主要以视杆细胞功能下降为主,后期伴有视锥细胞功能的下降。其主要临床表现为早期发生夜盲及视野向心性缺失。典型眼底改变为视乳头呈蜡黄色,视网膜动脉变细及周边特征性的“骨细胞样”色素沉积[12-13]。目前已知的 RP 致病基因至少有 50 多个,其中,由 ABCA4 基因突变导致的 RP(视杆-视锥型)往往表现出严重的临床表型[14]。COD 是一类主要损害视锥细胞的遗传性黄斑变性疾病。主要临床表现为黄斑中心凹光反射消失,黄斑区呈青灰色伴有金箔样反光,视网膜色素上皮萎缩[15-16]。本研究从临床诊断为 STGD、RP(视杆-视锥型)及 COD 的患者中,共筛选出其致病基因为 ABCA4 基因突变的患者例数分别为 3、2、1 例,并将对这 6 例先证者的基因检测结果与临床表现、眼科专科检查相结合进行分析,进一步探讨 ABCA4 基因相关的遗传性视网膜变性疾病的基因型与表型的关系。

1 资料与方法

对临床表现为遗传性视网膜变性疾病的就诊患者进行基本信息的采集、整理,抽取其外周静脉血进行基因检测,并进行相应的眼科专科检查。

1.1 研究对象

从 2013 年 1 月至 2015 年 7 月到第三军医大学西南医院眼科就诊的患者中选取基因检测明确 ABCA4 基因位点发生基因突变的先证者。

1.2 基因检测

主要采用芯片捕获高通量测序方法以及直接 Sanger 测序验证两种技术,以受检者静脉血液标本为材料,对 6 个先证者进行基因测序,检测筛选出致病基因突变。

1.3 眼科专科检查

运用 TOPCON SL-2G 裂隙灯系统观察双眼前、后节情况。视力检查包括裸眼视力及最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA),其中,BCVA 采用早期糖尿病视网膜病变研究组(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)制订的方案检查。电生理检查流程均按照 1994 年国际临床视觉电生理学会(the international society for clinical electrophysiology of vision,ISCEV)制订的标准化步骤进行测试。采用 Diagnosysllc E2 系统进行闪光视网膜电图(flash electroretinogram,F-ERG)检查,EDI 公司的 EDI VERIS 系统进行多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram,mf-ERG)检测。运用日本 Kowa nonmyd α-D 眼底照相系统采集双眼九方位眼底图像。眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)由海德堡 HRA 眼底荧光造影系统完成,分别在注药后早期(1 min 内)、中期(5 ~6 min)、晚期(10 ~12 min)依次拍摄眼底图像。光学相干断层扫描(optical coherence tomograpy,OCT)检查采用日本 Topcon 3D OCT-1000 仪器进行,对后极部黄斑区视网膜各层的厚度、形态进行放射状扫描。检测黄斑区厚度时,以黄斑中心凹为中心,依次按照直径 1、3、6 mm 划分 9 个区域进行测量。

2 结果

2.1 患者基本资料及诊断

6 例无关系先证者均为散发病例。其中,3 例患者诊断为 STGD,2 例患者诊断为 RP(视杆-视锥型),1 例患者诊断为 COD。先证者 2、6 为 ABCA4 基因的纯合

突变,先证者1、3、4、5为ABCA4基因的杂合突变,且先证者6有父母近亲婚配史。本研究中,绝大部分患者发病年龄在20岁以前,但STGD患者及COD患者的就诊年龄普遍较RP患者早(表1)。所有先证者的黄斑中心凹厚度较正常参考值[17]有不同程度变薄(表2),闪光视网膜电图及多焦视网膜电图的各波形也有不同程度的幅值下降及峰时延迟(表3、4),且临床表现为RP(视杆-视锥型)的患者黄斑区变薄的程度、电生理各波幅值下降程度及峰时延迟程度更显著。

2.2 STGD患者临床表型特点

3例STGD先证者中,发病年龄都在20岁左右,先证者1、2眼底均呈现出典型的"牛眼征"及黄斑区金箔样反光改变,并伴或不伴有散在黄白色斑点,而先证者3眼底则呈现出典型的后极部散在黄白色斑点及黄斑区色素紊乱改变(图1)。3例患者相应F-ERG 30 Hz闪烁光反应P波幅值较正常参考值有所下降,峰时略有延迟(表3),mf-ERG波幅下降和峰时延迟均明显(中央凹陷性降低),尤其第1、2环及第3环程度最严重(表4)。黄斑区OCT检查结果提示3例先证者黄斑区厚度均较正常参考值均显著降低,相应OCT及F-ERG、mf-ERG等专科检查的改变与视功能的破坏程度相一致。且尽管3例STGD先证者均有黄斑中心凹厚度、电生理的改变,但先证者3相应F-ERG的30 Hz闪烁光反应P波幅值下降的幅度及峰时延迟的延迟程度均较前2例患者显著,暗适应OPs波幅值相对前2例先证者其下降程度也更显著。

表1 先证者基本资料

患者	性别	就诊年龄	发病年龄	家族史	父母近亲结婚	遗传方式	基因突变	诊断	EDTRS(右眼/左眼)	临床阳性体征	黄斑中心凹厚度	F-ERG波幅值	mf-ERG波幅值
先证者1	女	19岁	17岁	无	否	散发	杂合突变:c.5882G>A(p.Gly1961Glu),c.1222C>T(p.Arg408Ter)	Stargardt病	39/37	黄斑区类圆形萎缩灶,"牛眼征"	↓↓	↓	中央重度-边缘中度
先证者2	男	18岁	15岁	无	否	散发	纯合突变:c.6816+1G>A	Stargardt病	57/54	黄斑区类圆形萎缩灶,"牛眼征"	↓↓	↓	中央重度-边缘轻度
先证者3	男	26岁	25岁	无	否	散发	杂合突变:c.4352+1G>A,c.1748A>C	Stargardt病	14/48	后极部黄白色斑点,"金箔样"反光	↓↓	↓↓	中央重度-边缘中度
先证者4	男	37岁	幼年时期	无	否	散发	杂合突变:c.5501T>C(p.Ile1834Thr),c.2965G>A(p.Val989Ile)	视网膜色素变性(视锥-视杆型)	34/34	视盘蜡黄,血管细,周边骨细胞样色素沉积	↓	熄灭型	中央-边缘重度
先证者5	女	42岁	幼年时期	无	否	散发	杂合突变:c.1819G>T;p.Gly607Trp,c.6284A>T;p.Asp2095Val	视网膜色素变性(视锥-视杆型)	0/0	视盘蜡黄,血管细,周边骨细胞样色素沉积	↓↓	熄灭型	中央-边缘重度
先证者6	女	13岁	7岁	无	是	散发	纯合突变:c.768+1G>T	视锥细胞营养不良	8/18	黄斑区不规则萎缩灶,色素紊乱	↓↓	↓↓↓	中央-边缘重度

↓:轻度降低;↓↓:中度降低;↓↓↓:重度降低

表2 所有先证者黄斑区OCT厚度(μm)

先证者	右眼		左眼	
	中心凹厚度	平均厚度	中心凹厚度	平均厚度
先证者1	104	212.3	106	195.4
先证者2	139	233.4	137	234.2
先证者3	108	223.4	106	222.3
先证者4	170	262.4	197	257.3
先证者5	128	196.3	155	214.8
先证者6	117	267.4	122	258.7
正常参考值	289±21		289±21	

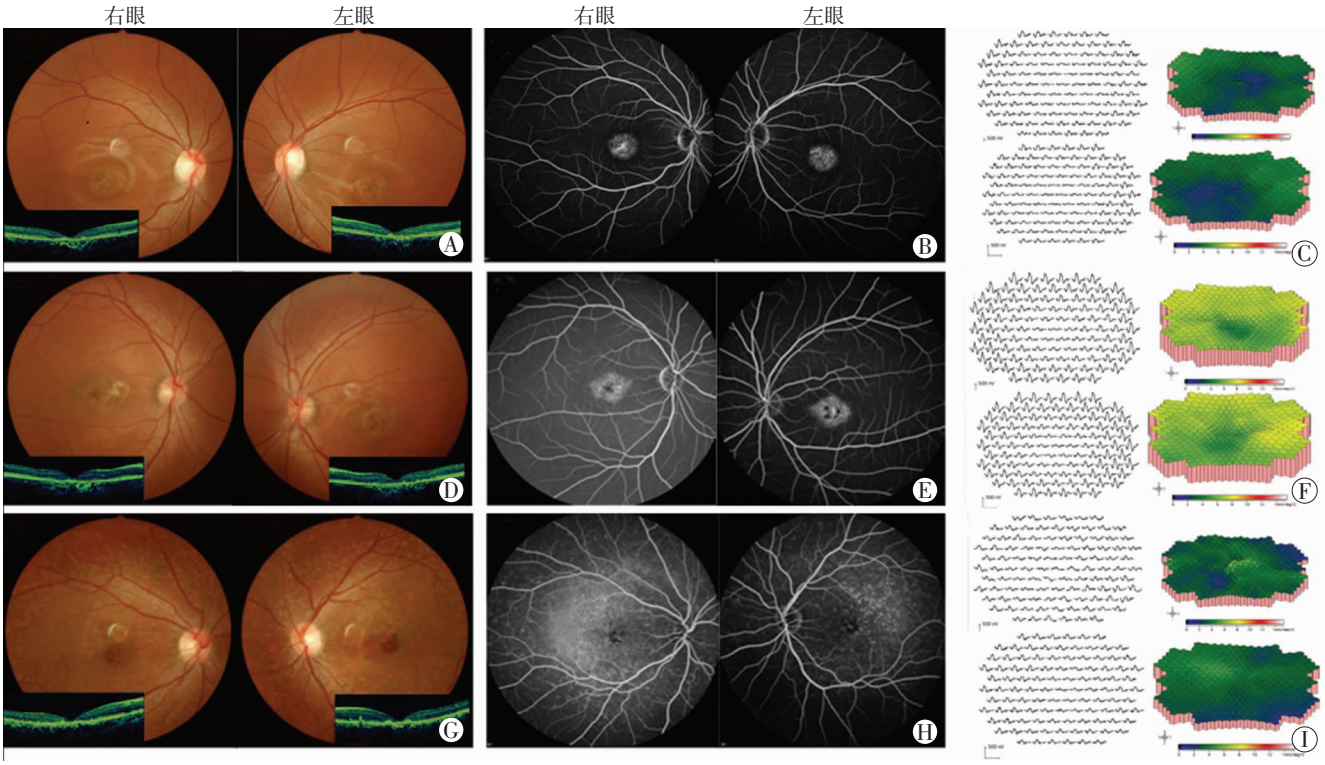
表 3　先证者右眼 F-ERG 结果［波幅值(μV)/峰时(ms)］

先证者	暗适应 0.01 (b 波)	暗适应 3.0 (a 波)	暗适应 3.0 + OPs (OPs 波)	暗适应 10.0 (b 波)	明适应 3.0 (b 波)	明适应 3.0 Hz 闪烁(peak 波)
先证者 1	260.1/51	232.9/18	34.06	484.1/55	107.7/30	92.33/27
先证者 2	277.9/40	204.6/18	38.41	427.1/55	131.1/30	98.93/26
先证者 3	281.7/52	236.1/18	18.95	423.2/54	78.38/29	68.73/27
先证者 4	2.53/51	1.89/14	3.02	0.85/46	5.53/42	2.38/33
先证者 5	5.60/47	1.34/12	2.168	7.10/55	6.92/28	7.236/29
先证者 5	45.7/45	30.96/25	2.679	160.3/68	10.12/45	1.36/39
正常参考值	≥180/100	≥180/25	≥30	≥400/50	≥100/30	≥100/25

表 4　先证者 mf-ERG 结果［峰时(ms)/幅值(nV/deg^2)］

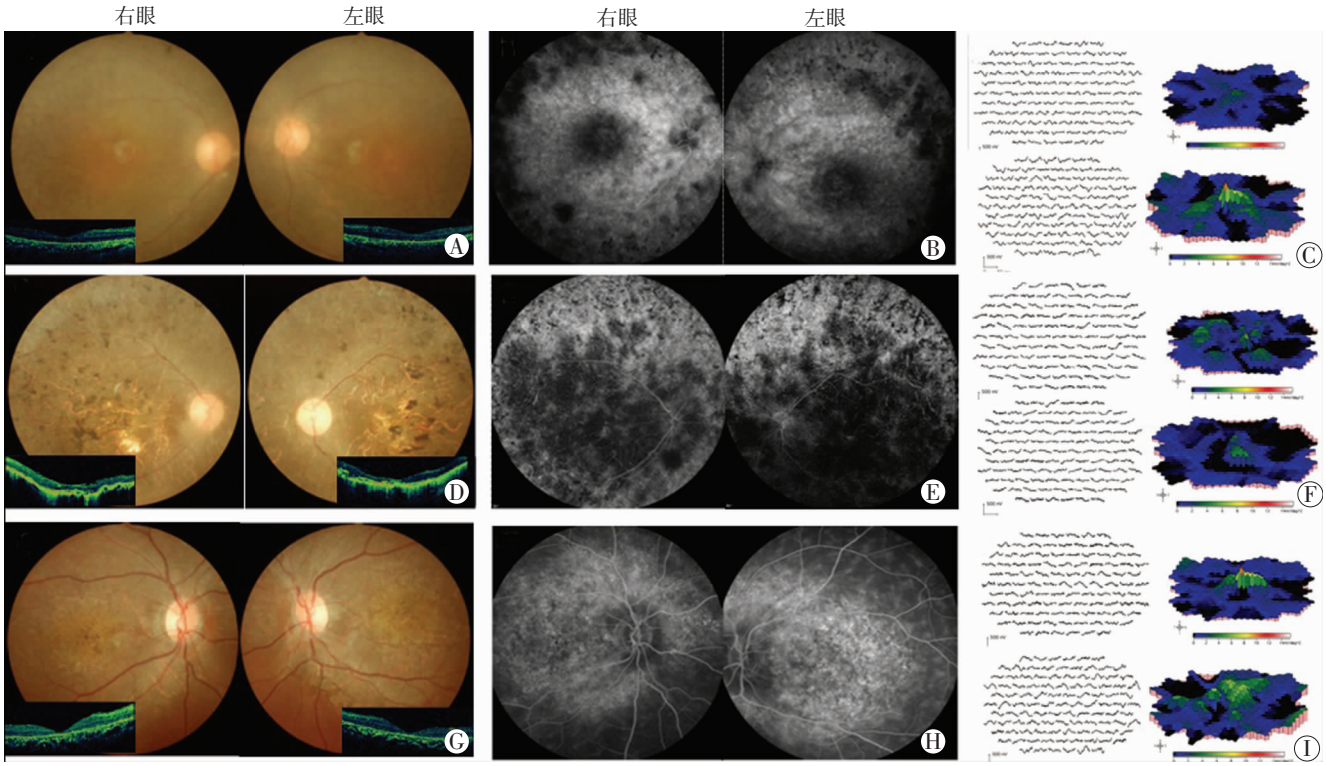
先证者	右眼			左眼		
	第 1 环	第 2 环	第 3 环	第 1 环	第 2 环	第 3 环
先证者 1	33.33/7.78	33.33/6.67	35.00/4.44	29.17/6.67	29.17/5.56	28.33/6.67
先证者 2	35.00/12.22	34.17/11.11	28.33/13.33	30.00/12.22	30.83/11.11	27.50/13.33
先证者 3	26.67/13.33	31.67/8.89	33.33/6.67	31.67/10.00	32.50/8.89	33.33/7.78
先证者 4	29.17/10.00	29.50/3.33	29.67/0.00	40.00/15.56	40.00/5.56	41.50/0.00[a]
先证者 5	0.00/6.67	22.50/3.33	76.67/1.11	21.67/6.67	43.33/2.22	79.17/1.11
先证者 6	32.50/16.67	32.50/4.44	39.17/2.22	61.67/10.00	47.50/5.56	42.50/5.56
正常参考值	27.50/40.00	27.50/28.89	27.50/21.11	27.50/40.00	27.50/28.89	27.50/21.11

a:先证者左眼第 3 环波幅值为负数,表示此处未能诱发明显波形,故表示为 0.00



A~C:先证者 1 的双眼检查结果;眼底彩照(A)、OCT(A 左、右下角)和荧光造影(B)提示黄斑区呈典型“牛眼征”改变,后极部呈“金箔样”反光,相应区域视网膜变薄,RPE 萎缩;mf-ERG(C 上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)提示双眼呈振幅密度呈中央凹陷型降低;D~F:先证者 2 的双眼检查结果;眼底彩照(D)、OCT(D 左、右下角)和荧光造影(E)提示黄斑区呈典型“牛眼征”改变,后极部呈“金箔样”反光,相应区域视网膜变薄,RPE 萎缩;mf-ERG(F 上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)双眼呈幅密度呈中央凹陷型降低;G~I:先证者 3 的双眼检查结果;眼底彩照(G)、OCT(G 左、右下角)和荧光造影(H)提示后极部广泛黄白色斑点,呈“金箔样”反光,相应区域视网膜变薄,RPE 萎缩明显;mf-ERG(I 上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)双眼呈振幅密度呈中央凹陷型降低

图 1　STGD 先证者双眼检查结果



A~C:先证者4的双眼检查结果;眼底彩照(A)、OCT(A左、右下角)和荧光造影(C)提示典型晚期RP改变,血管变细、僵直,周边见骨细胞样色素沉积,黄斑区视网膜变薄;mf-ERG(C上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)双眼振幅密度重度降低呈熄灭型;D~F:先证者5的双眼检查结果;眼底彩照(D)、OCT(D左、右下角)和荧光造影(E)提示典型晚期RP改变,视盘蜡黄,血管变细、僵直,周边见骨细胞样色素沉积,黄斑区视网膜变薄;mf-ERG(F上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)双眼振幅密度重度降低呈熄灭型;G~I:先证者6的双眼检查结果;眼底彩照(G)、OCT(G左、右下角)和荧光造影(H)提示黄斑区约2.5PD不规则萎缩区,中心凹色素紊乱,相应区域视网膜变薄,RPE萎缩明显;mf-ERG(I上排为右眼诱发波形图,下排为左眼诱发波形图)双眼振幅密度中央凹陷型降低

图2 RP、COD先证者双眼检查结果

2.3 RP患者临床表型特点

2例RP先证者的病史均为自幼出现夜盲,近年来出现白天视力下降。2例患者均呈现出典型的RP(视杆-视锥型)的晚期眼底改变,即视乳头蜡黄,视网膜动脉变细、僵直,视网膜呈青灰色,大片脱色素改变,周边可见特征性的"骨细胞样"色素沉积(图2)。黄斑区OCT提示双眼黄斑区中心凹视网膜厚度较正常参考值降低(表2),相应F-ERG及mf-ERG提示双眼各波幅均呈熄灭型(表3、4)。

2.4 COD患者临床表型特点

1例COD先证者有父母近亲结婚史,且自7岁开始出现视物模糊。查体双眼裸眼外斜10°,眼底呈典型的COD改变,黄斑区可见大小约2.0PD不规则萎缩区,后极部呈金箔样反光(图2),OCT提示黄斑区厚度降低(表2),F-ERG提示视锥反应重度降低近熄灭型,视杆反应中度降低,呈现典型的COD改变(表3)。所有6例先证者mf-ERG提示各环波幅值降低、峰时延迟,且第1、2、3环程度更严重(表4)。

3 讨论

人类的ABCA4基因是遗传性视网膜变性疾病发生的重要基因突变位点,是ATP结合盒转运基因的一个亚型,主要承担视网膜内信息的跨膜传递和转换。ABCA4基因的突变最终导致了各种遗传性视网膜变性疾病的产生。

本研究所有先证者基因检测明确ABCA4基因突变为其致病基因。6例先证者黄斑区OCT检查均提示黄斑区厚度均较正常参考值不同程度的降低,电生理检查F-ERG的30 Hz闪烁光反应P波幅值下降、峰时延迟,提示内层视网膜功能的降低。mf-ERG提示各环波幅值降低、峰时延迟,且第1、2、3环程度更为严重,提示中心视功能受损明显。但尽管6例先证者其致病

基因相同、眼科专科检查的变化趋势相同,但其基因突变形式、病史、临床诊断及专科检查特点具有明显差异。

先证者1、2、3临床诊断均为STGD。相关报道已证实ABCA4基因是STGD的主要致病基因[8-9],本研究的3例患者基因检测均明确表明其致病突变为ABCA4基因的突变,其中,先证者1、3为ABCA4的杂合突变,先证者2为ABCA4的纯合突变,均为散发病例,发病年龄在20岁左右。尽管先证者2为ABCA4的纯合突变,但其临床表现及专科检查结果与基因检测结果与ABCA4基因杂合突变的先证者1、3无统计学差异。考虑本研究所纳入病例样本量小,对其纯合突变与杂合突变病例的表型差异的分析不具有临床意义,故将在下一步研究中增加样本量,进一步研究其差异所在。

先证者4、5临床诊断均为RP(视杆-视锥型)。在进行临床诊断时,RP与晚期STGD的临床表现相似,尤其对于基因检测提示其致病基因为ABCA4基因突变的RP病例,更应严格鉴别诊断。据相关文献[13,18]报道,引起RP的常见致病基因主要有RP1、RP2、RPGR、RHO、PRPH2、ROM1及ABCA4等。本研究中,先证者4的基因检测明确表明ABCA4基因的杂合突变为其致病突变;先证者5基因检测表明除ABCA4基因外,CDHR1、CABP4、CABP4基因位点也出现了基因突变,但均为无意义的突变。因此,考虑ABCA4基因位点的杂合突变为先证者5的致病突变。本研究的2例先证者临床表现均为典型的自幼夜盲,近年来出现白天视力的下降,且病程进展缓慢。其病史特点与STGD发病早期无明显夜盲、病程进展相对较快、就诊年龄较早的病史特点不同,且2例RP患者临床表现及专科检查均呈现典型的晚期RP(视杆-视锥型)改变,眼底周边网膜可见到典型的骨细胞样色素沉积,黄斑区OCT及电生理检测提示视网膜功能几乎完全丧失,与STGD典型的黄斑区病变有所差异。因此,考虑诊断RP(视杆-视锥型)明确。在临床工作中,在明确基因诊断的基础上,尤其要注重患者病史的发生、发展,病程特点以及专科阳性体征,避免误诊。

先证者6临床诊断为COD。其基因检测表明有2个突变位点,分别为ROM1基因的杂合突变和ABCA4基因的纯合突变,由Sanger峰图得知在ROM1基因上的突变为无义突变,因此得出ABCA4基因上的纯合突变为患者的致病突变。本研究中,该例患者发病年龄较早,并且有父母近亲婚配史,其临床表现及专科检查呈现典型的视锥细胞功能下降的表现,且其病变程度较STGD先证者更严重,但没有RP先证者严重。据文献[16,19]报道,目前已知的COD致病基因主要有KCNV2、CNGB3、CNGA3、GNAT2、ABCA4等多个基因,但有关ABCA4基因突变的病例报道尚不多。本研究中COD先证者其致病基因为ABCA4,因此,对该例患者的基因检测结果、相关病史及专科检查的资料搜集,更进一步丰富了由ABCA4基因突变导致的COD患者资料库。

综上所述,人类ABCA4基因的突变可以产生多种临床表型,主要有STGD、常染色体隐性遗传RP(arRP)、COD、CORD及AMD等遗传性视网膜变性疾病,其中,最常见的表型是STGD,而最严重的表型则是arRP[3,14]。并且,即使同一基因型和临床诊断为同一疾病的不同个体,其在病史特点、临床表现、阳性体征及病情严重程度方面也有所差异。在临床工作中,ABCA4基因突变的患者可以有多种临床表现,就需要临床医师在明确患者的基因突变类型的基础上,更加重视患者的病史特点及眼科专科检查,综合分析以进一步明确疾病的诊断及严重程度,在此基础上,才能给出正确的治疗疾病的指导方案。特别对于遗传性的视网膜变性疾病,在基因检测的基础上,我们可以对优生优育进行预测和指导,早诊断,早治疗。

参考文献:

[1] Lee K, Berg J S, Milko L, *et al*. High Diagnostic Yield of Whole Exome Sequencing in Participants with Retinal Dystrophies in a Clinical Ophthalmology Setting[J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(2): 354-363.e9. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.026

[2] Jin X, Qu L H, Meng X H, *et al*. Detecting genetic variations in hereditary retinal dystrophies with next-generation sequencing technology[J]. Mol Vis, 2014, 20: 553-560.

[3] Zernant J, Collison F T, Lee W, *et al*. Genetic and clinical analysis of ABCA4-associated disease in African American patients[J]. Hum Mutat, 2014, 35(10): 1187-1194. DOI: 10.1002/humu.22626

[4] Kjellstrom U. Association between genotype and phenotype in families with mutations in the ABCA4 gene[J]. Mol Vis, 2014, 20: 89-104.

[5] Bertelsen M, Zernant J, Larsen M, *et al*. Generalized choriocapillaris dystrophy, a distinct phenotype in the spectrum of ABCA4-associated retinopathies[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(4): 2766-2776. DOI: 10.1167/iovs.13-13391

[6] Tsybovsky Y, Molday R S, Palczewski K. The ATP-binding cassette transporter ABCA4: structural and functional properties and role in retinal disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 703: 105 – 125. DOI: 10.1007/978-1-4419-5635-4_8

[7] 张晓慧, 李杨. 视锥细胞营养不良及锥杆营养不良相关基因研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2006, 30(6): 368 – 372.

[8] Fujinami K, Lois N, Davidson A E, *et al*. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(6): 1075 – 1088. e13. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.01.018

[9] McBain V A, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in stargardt disease [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 154(1): 146 – 154. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.01.019

[10] Song H, Rossi E A, Latchney L, *et al*. Cone and rod loss in Stargardt disease revealed by adaptive optics scanning light ophthalmoscopy [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(10): 1198 – 1203. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2443

[11] 瞿玲辉. Usher 综合征和 Stargardt 病临床表型分析和分子遗传学研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.

[12] Katagiri S, Akahori M, Sergeev Y, *et al*. Whole exome analysis identifies frequent CNGA1 mutations in Japanese population with autosomal recessive retinitis pigmentosa[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108721. DOI: 10.1371/journal.pone.0108721

[13] Audere M, Rutka K, Sepetiene S, *et al*. Presentation of Complex Homozygous Allele in ABCA4 Gene in a Patient with Retinitis Pigmentosa[J]. Case Rep Ophthalmol Med, 2015, 2015: 452068. DOI: 10.1155/2015/452068

[14] Klevering B J, Deutman A F, Maugeri A, *et al*. The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(2): 90 – 100.

[15] Langwinska-Wosko E, Szulborski K, Zaleska-Zmijewska A, *et al*. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression [J]. Doc Ophthalmol, 2015, 130(2): 103 – 109. DOI: 10.1007/s10633-015-9479-9

[16] Roosing S, Thiadens A A, Hoyng C B, *et al*. Causes and consequences of inherited cone disorders [J]. Prog Retin Eye Res, 2014, 42: 1 – 26. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.05.001

[17] Fiore T, Lupidi M, Androudi S, *et al*. Repeatability of Retinal Macular Thickness Measurements in Healthy Subjects and Diabetic Patients with Clinically Significant Macular Edema: Evaluation of the Follow-Up System of Spectralis Optical Coherence Tomography[J]. Ophthalmologica, 2015, 233(3/4): 186 – 191. DOI: 10.1159/000380832.

[18] Arai Y, Maeda A, Hirami Y, *et al*. Retinitis Pigmentosa with EYS Mutations Is the Most Prevalent Inherited Retinal Dystrophy in Japanese Populations [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015:819760. DOI: 10.1155/2015/819760

[19] Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(5): 335 – 375. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.004

(**收稿**:2015-09-16;**修回**:2015-11-18)

(编辑 张 维)