DOI:10.16016/j.2097-0927.202308087

先天性无虹膜1家系临床特征及基因检测分析

李伟候,刘丹宁 400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院眼科

[摘要] **目的** 分析先天性无虹膜1家系遗传学特点,了解*PAX6*基因突变特点及临床表型的差异。**方法** 收集该家系的病史及临床资料,进行全外显子基因测序检查及数据分析,应用同源建模服务器SWISS-MODEL构建对应的蛋白质模型进行分析。**结果** 本家系中4名发病者均因虹膜缺失存在畏光、睁眼困难症状,相同临床表型为无虹膜、白内障、黄斑中心凹发育不良,还存在个体差异表型。基因检测结果显示:4名发病者均为*PAX6*基因上c.442_452del:p.M148Afs*48的杂合缺失移码变异,该变异在物种间高度保守。同源建模结果提示突变的*PAX6*基因最终导致蛋白质构象发生差异变化。**结论** 新发现的*PAX6*基因变异在发病的家系成员中表型不完全相同,通过同源建模分析增加了对*PAX6*异常表达导致蛋白质结构异常的认识,遗传学检查可对该家系提供遗传学证据。

[关键词] *PAX6*基因;基因突变;先天性无虹膜;同源建模

[中图法分类号] R394.2;R771.1;R773.1 [文献标志码] A

Clinical features and gene detection analysis in a family with congenital aniridia

LI Weihou, LIU Danning Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the genetic features of congenital aniridia in a family and to explore the characteristics of PAX6 gene mutations and differences in clinical phenotypes. **Methods** The medical history and clinical data of this family line were collected. Whole-exon gene sequencing and data analysis were performed, and homology modelling server SWISS-MODEL was applied to construct the corresponding protein model for analysis. **Results** All 4 individuals with onset in this family line had photophobia and difficulty in opening the eyes due to iris deficiency, with the same clinical phenotypes of aniridia, cataracts, and macular centro-concave dysplasia. But, there were still individual differences in phenotypes. Genetic examination showed that all 4 affected individuals were heterozygous for a heterozygous deletion shifted variant c.442_452del:p.M148Afs*48 on the PAX6 gene, which is highly conserved among species. Homozygous modeling suggested that the mutated PAX6 gene ultimately led to differential changes in protein conformation. **Conclusion** The newly identified PAX6 gene variant is not phenotypically identical among members of the family with congenital aniridia, and homology modeling analysis has increased the understanding that aberrant expression of PAX6 leads to structural abnormalities in the protein. Genetic examination may provide genetic evidence for this family line.

[**Key words**] PAX6 gene; genetic mutations; congenital aniridia; homologous modelling

Corresponding author: LIU Danning, E-mail: 302110@hospital.cqmu.edu.cn

先天性无虹膜是一种临床少见的眼科常染色体显性遗传疾病,主要表象为虹膜部分或完全发育缺陷,常合并其他眼前节异常(白内障、青光眼、角膜病等)及黄斑发育不良,发病率在1:40 000~1:100 000[1]。其主要致病基因是在11染色体p13臂的*PAX6*基因。*PAX6*基因参与胚胎发育过程中基本器官的发育,包括

[通信作者] 刘丹宁,E-mail:302110@hospital.cqmu.edu.cn

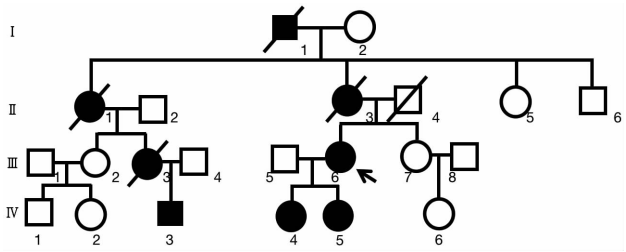
2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

眼睛、胰腺、大脑和脊髓[2]。*PAX6* 基因突变存在多种形式,如缺失突变、移位突变等。本研究对 1 例先天性无虹膜家系 2 代 4 名发病者进行临床表型及基因诊断,明确突变位点,并通过突变序列同源建模分析,增加基因异常导致蛋白质结构异常的认识,为研究先天性无虹膜临床表型及遗传学特征相关性提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 家系资料采集

1 例先天性无虹膜家系来自西南地区,汉族。根据家族史,该家系共有 4 代成员,其中Ⅰ1、Ⅱ1、Ⅱ3、Ⅲ3 患有与患者相同疾病,且已去世。先证者Ⅲ6 因视物模糊、畏光于 2019 年 9-12 月在重庆医科大学附属第二医院眼科就诊,通过询问其家族史,绘制该家系系谱图(图 1),并通知该家系其他成员进行眼部检查及基因检测。本研究按照《赫尔辛基宣言》进行,经本院伦理机构审查委员会批准[2022 年科伦审第(34)号],并获得所有参与者的知情同意。



■●:患病男女;□○:健康男女;/:已故;共 8 位发病者,Ⅲ6 为先证者(箭头示),Ⅳ4、Ⅳ5 为其 2 个女儿,Ⅳ3 为其外甥;1 例临床表型正常者(Ⅲ7)为先证者妹妹

图 1 先天性无虹膜病家系图谱

1.2 临床检查

先后对该家系 4 名无虹膜病患者(Ⅲ6、Ⅳ3、Ⅳ4、Ⅳ5)及 1 例家系中正常者(Ⅲ7)进行视力、矫正视力(国产验光仪)及外眼、斜视度、裂隙灯(重庆康华)、眼底镜、眼前节照相(重庆康华)、UBM(天津索维)、眼部 B 超(天津迈达)、眼底照相(拓普康 TRC-NW8)、OCT(Resight5000,卡尔蔡司,德国)、眼底荧光造影检查(Spectralis HRA,海德堡,德国)。

1.3 治疗

本次就诊中,先证者Ⅲ6(图 1)因右眼白内障,在表麻下行白内障超声乳化及人工晶体植入术。其大女儿Ⅳ4 因双眼青光眼,给予局部降眼压治疗。Ⅳ3 及Ⅳ5 在本次就诊中未进行治疗。

1.4 基因检测及数据分析

对 4 名无虹膜病患者(Ⅲ6、Ⅳ3、Ⅳ4、Ⅳ5)及 1 例家系中正常者(Ⅲ7)抽取外周血样本进行基因检测。使用天根血液基因组 DNA 提取试剂盒(TIANamp Blood DNA Kit, #DP348-03)提取基因组 DNA。使用 IDT 公司 xGen Exome Research Panel v1.0 试剂盒操作方法(Integrated DNA Technologies, Inc.,USA)进行全外显子组文库捕获。全基因组文库使用翊圣生物 DNA 建库试剂盒(Hieff NGS® OnePot DNA Library Prep Kit for Illumina®,YEASEN)进行 DNA 酶切片段化、全基因组文库构建。使用 PE150 模式在 Illumina(San Diego, CA)测序平台上进行 DNA 双端测序。测序后进行:①生物信息学分析:测序数据分析首先去除测序原始数据中不符合质控要求的 Reads,然后使用 BWA(Burrows-Wheeler Aligner)[3] 软件与 UCSC(https://genome.ucsc.edu/)提供的 hg19 版本人类基因组参考序列进行比对,最后经 GATK v3.70(Genome Analysis Toolkit)[4] 找出变异。②变异致病性分析:变异致病性分类参考美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)[5-6] 遗传变异分类标准与指南,将变异分类为致病性变异、可能致病性变异、临床意义未明变异、可能良性变异和良性变异。验证使用 Primer3Plus(http://www.primer3plus.com/cgi-bin/dev/primer3plus.cg)[7] 针对 *PAX6* 基因 c.442_452del:p.M148Afs*48(p2231)位点设计引物并使用 In-Silico PCR(http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr)验证引物特异性,使用 CodonCode Aligner 软件(CodonCode Corporation, USA)[8] 对测序结果进行序列分析、比对,引物信息如表 1 所示。在 NCBI 数据库上下载多个物种 PAX6 蛋白模型,通过在线工具 Clustal Omega(https://www.ebi.ac.uk)做出各个物种间蛋白质对比结果。

表 1 测序引物信息

引物名称	序列	扩增片段长度/bp	用途
p22310_F	5′-GGTTTGATTTTGGTTTGATTTGC-3′	212	PCR 扩增/测序正向引物
p22310_R	5′-GGATGGCTGCTTGGGTTTTAC-3′		PCR 扩增/测序反向引物

1.5 同源建模

使用已知结构的蛋白质作为模板预测目标蛋白结构。本研究从 UniProt 蛋白数据库查询 PAX6 的氨基酸序列,选取人类蛋白质结构(PDB ID:P26367)作为模板,利用蛋白质结构服务器 SWISS-MODEL[9] 建立 PAX6 同源模型,并且与 PAX6 突变后的结构模型进行比较分析。

2 结果

2.1 家系图谱及基本信息

该先天性无虹膜家系共 4 代,8 人患病,系谱分析符合常染色体显性遗传特征(图 1)。

2.2 4 名发病者临床表现

该家系所有患者有先天性无虹膜特征,临床表型复杂多样(表 2)。症状:Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5 均存在畏光、视物模糊症状,Ⅳ3 因右眼视力差无畏光症状,左眼因绝对期青光眼,角膜变性无光感。既往史:7 年前Ⅳ3 因右眼孔源性视网膜脱落,曾行右眼玻璃体切割+硅油填充术,半年后再次行右眼硅油取出术。体征:共同临床表型,3 名(Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5)无虹膜患者共同临床表型均包括无虹膜、白内障、黄斑中心凹发育不良。差异临床表型,3 例(Ⅲ6、Ⅳ3、Ⅳ4)存在青光眼;2 例(Ⅳ3、Ⅳ4)伴有眼球震颤;Ⅳ4 内斜视;2 例(Ⅳ3、Ⅳ5)伴有角膜病(表 2)。外观及裂隙灯检查结果显示 4 名患者均因畏光睁眼困难,上睑遮盖 1/2 瞳孔,提上睑肌肌力正常(图 2)。

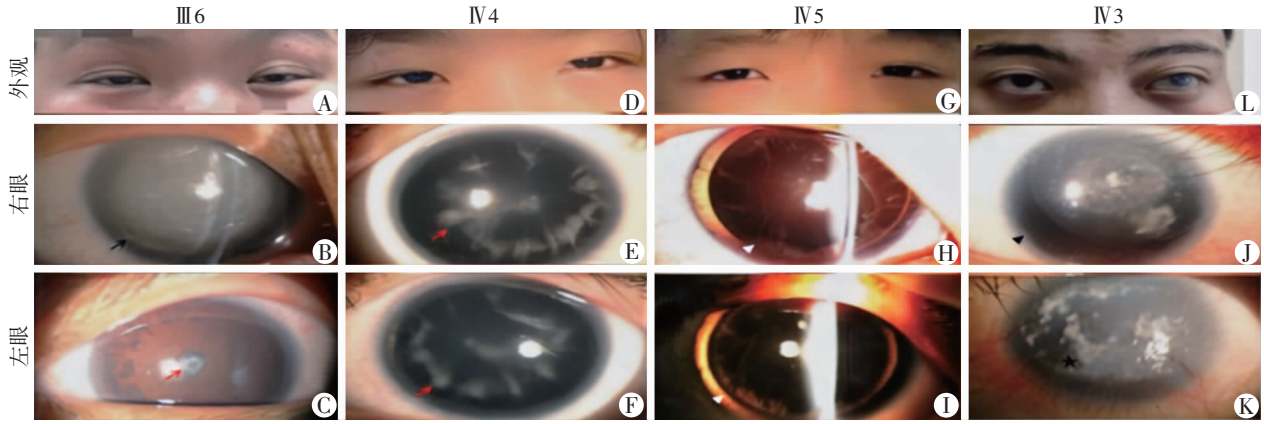
2.3 辅助检查结果

4 名患者均行 UBM 检查,UBM 均虹膜缺失,房角均开放(图 3)。Ⅲ6 左眼眼底、Ⅳ4 及Ⅳ5 患者进行双眼眼底照相、眼底荧光造影(FFA)、黄斑 OCT 检查;Ⅲ6 患者右眼白内障超声乳化及人工晶体植入术后完成眼底照相、FFA、黄斑 OCT 检查,Ⅳ3 因双眼球震颤明显,且左眼角膜混浊变性,眼底窥不见。图 4 中可见Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5 双眼眼底照相图片,均未见黄斑中心凹反光;Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5 双眼黄斑 FFA 图片,可见黄斑无血管区,有血管穿过或长入;Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5 双眼黄斑 OCT 结果,可见黄斑无中心凹正常形态。

表 2 4 名采集的发病者基本情况及临床表现

编号	性别	年龄/岁	矫正视力(右,左)	无虹膜	白内障	黄斑中心凹发育不良	青光眼	眼球震颤	内斜视	角膜病
Ⅲ6	女	33	数指/20 cm,0.12	+	+	+	+	−	−	−
Ⅳ4	女	12	0.2,0.2	+	+	+	+	+	+	−
Ⅳ5	女	7	0.15,0.15	+	+	+	−	−	−	+
Ⅳ3	男	27	数指/眼前,无光感	+	+,右眼伴晶体半脱位	窥不见	+	+	−	+

+:有此临床表型;−:无此临床表型



A、D、G、L:4 名患者均因畏光睁眼困难,上睑遮盖 1/2 瞳孔;B:Ⅲ6 右眼晶状体皮质全白混浊(黑箭头示)及虹膜缺失;C:Ⅲ6 左眼晶状体周边皮质楔形混浊及中央混浊(红箭头示)及虹膜缺失,透见橘黄色眼底;E、F:Ⅳ4 右眼和左眼晶状体周边皮质楔形混浊(红箭头示)及虹膜缺失;H、I:Ⅳ5 右眼及左眼角膜周边斑翳样变性混浊,伴角膜血管萎缩残影(白三角形示),晶状体周边皮质楔形混浊及虹膜缺失;J:Ⅳ3 右眼虹膜缺失及晶状体中央盘状混浊,并往鼻上方移位,可见颞下方拉长的悬韧带(黑三角形示);K:Ⅳ3 左眼角膜钙化变性混浊(如星号示),无法窥清眼内结构

图 2 家系中 4 名患者外观及眼前节图

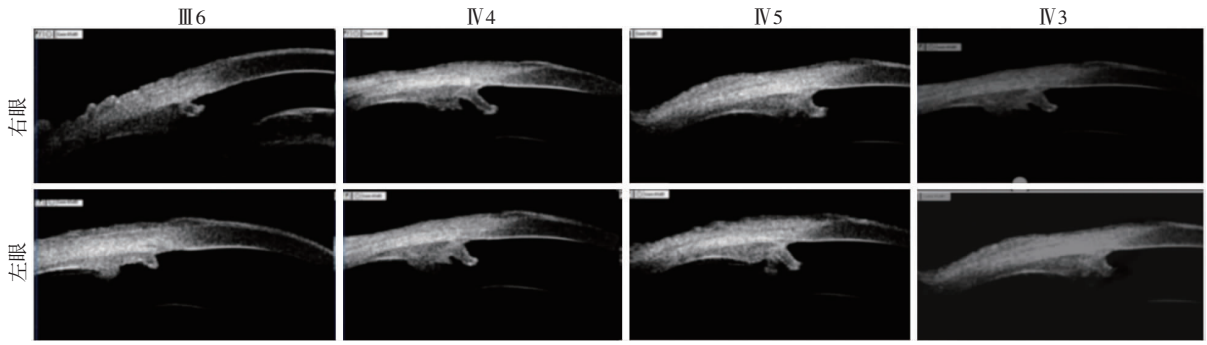


图 3　Ⅲ6、Ⅳ3、Ⅳ4、Ⅳ5 患者双眼 UBM 检查结果

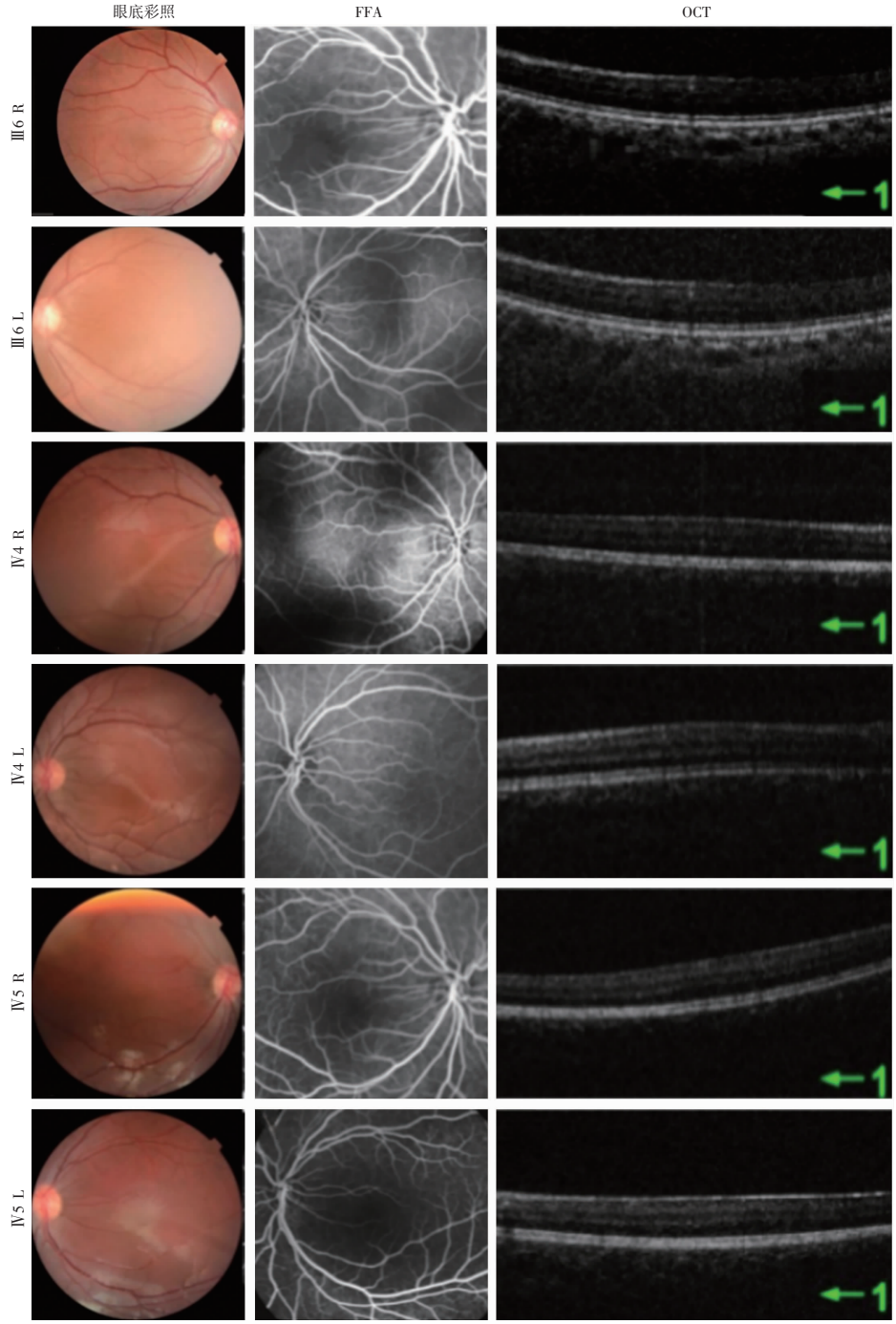
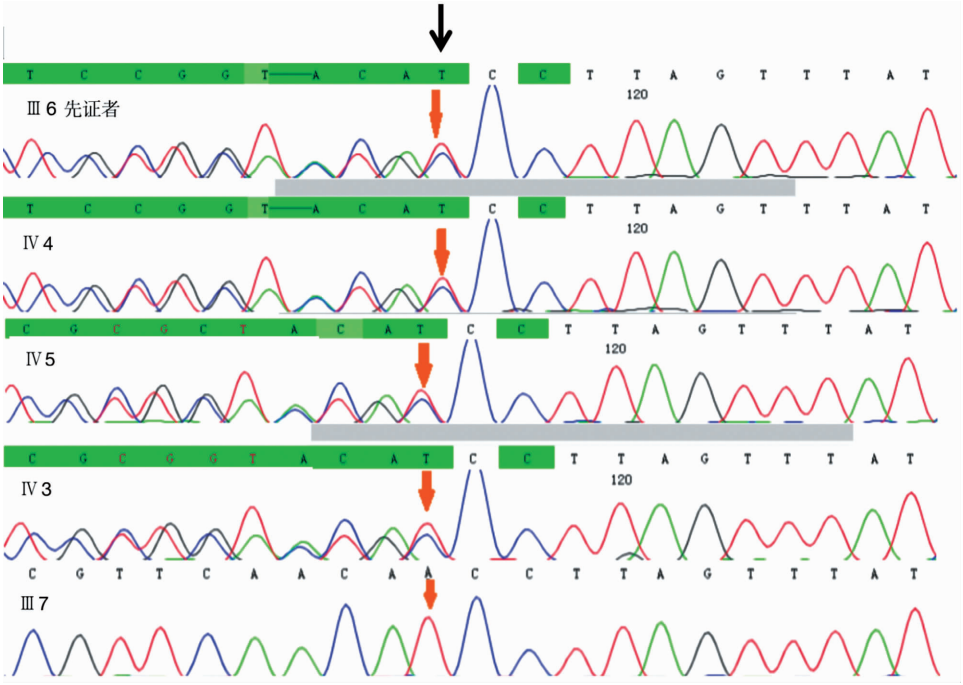


图 4　Ⅲ6、Ⅳ4、Ⅳ5 双眼眼底照相、FFA、黄斑 OCT 检查结果

2.4　基因学检查结果

采集4名无虹膜病发病者(Ⅲ6、Ⅳ3、Ⅳ4、Ⅳ5)及1例临床表型正常者(Ⅲ7)静脉血,进行基因学检查及对比。在4名无虹膜患者中均发现存在1个杂合缺失移码变异 c.442_452del:p.M148Afs*48,而在表型正常者(Ⅲ7)中没有发现(图5)。人类基因变异数据库(HGMD)目前包括807个致病性 *PAX6* 变异,该变异暂无文献报道(https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PAX6),同时在NCBI未报道(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000430995.1),为新发现的移码突变。参照美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)相关指南[10],该变异为致病变异。根据ACMG遗传变异分类标准与指南,移码突变评为PVS1,gnomAD普通东亚人数据库中未收录评为PM2_Supporting,符合家系共分离评为PP1,疾病与受检者临床表现高度相关评为PP4,该变异总致病性评分为PVS1+PM2_Supporting+PP1+PP4,为致病性变异。本家系突变属于缺失突变,为DNA的序列外显子7(exon7)第442~452位碱基缺失,造成终止密码子的提前出现,导致氨基酸序列中第148位的甲硫氨酸被丙氨酸所取代,而在表型正常者中没有发现这种变异。在NCBI数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)下载多个生物PAX6同源蛋白文件,通过在线工具Clustal Omega(https://www.ebi.ac.uk)做出蛋白质对比结果,通过MEGA11工具汇出蛋白质序列对比图。在NCBI数据库对该位点进行查找发现,PAX6蛋白第148位甲硫氨酸在蠕虫、狼、住囊虫、河豚鱼和人类中间高度保守,是物种中的重要位点(图6)。



Ⅲ6先证者、Ⅳ3、Ⅳ4、Ⅳ5无虹膜患者一代测序结果;Ⅲ7正常患者该区域无类似突变

图5　家系一代测序峰图

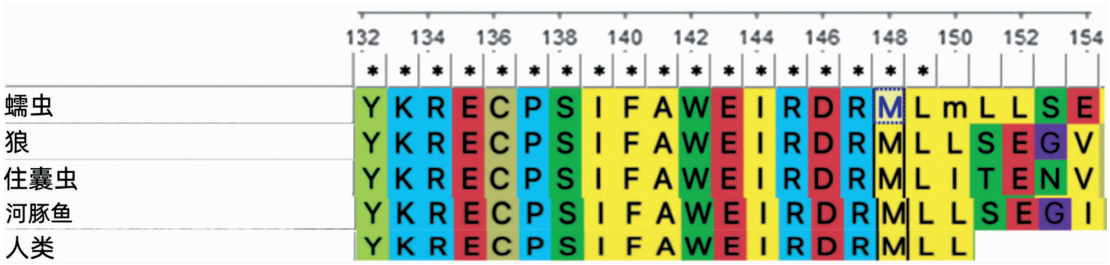


图6　不同物种间PAX6同源蛋白序列比图

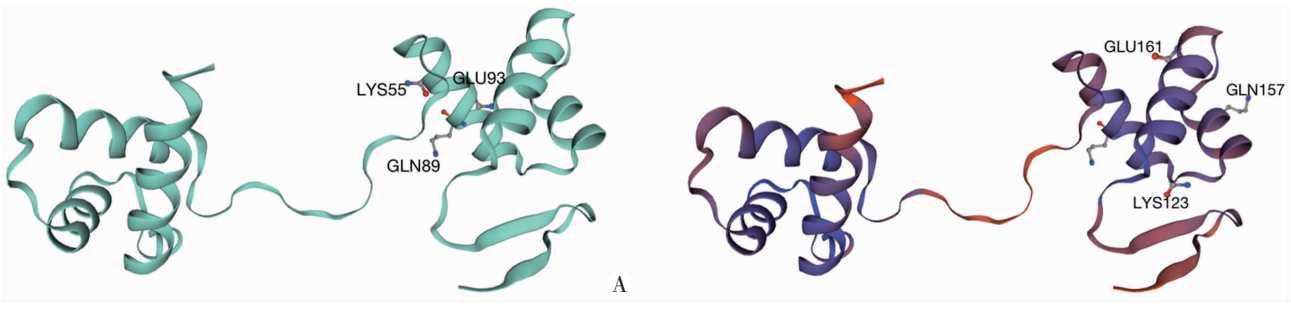
2.5 同源建模结果

为了更加立体地了解该移码突变对于蛋白质结构的影响,针对上述家系中发现的1个杂合缺失移码变异,根据先证者一代测序核酸序列运用SWISS-MODEL同源建模服务器,在NCBI数据库网站上找出无虹膜野生型序列模型(OMIM 106210)及配对的突变型模型,同时对突变型及野生型建模,并对两种蛋白质的结构进行预测分析,结果显示野生型*PAX6*侧链主要由第55位赖氨酸LYS55、第93位谷氨酸GLU93和第89位谷氨酰胺GLN89等之间氢键形成;突变型*PAX6*侧链则是主要由第123位赖氨酸LYS123、第157位谷氨酰胺GLN157和第161谷氨酸GLU161等构成(图7),但它们之间距离较远,难以形成氢键,构成了不同的蛋白质构象,这可能是本家系蛋白质构像发生改变的原因。

3 讨论

先天性无虹膜是一种主要表象为虹膜发育异常的常染色体显性遗传疾病,可合并白内障、青光眼、角膜病及黄斑发育不良。*PAX6*基因存在807个明确的致病突变,突变形式如缺失突变、移码突变及无义突变等。VASILYEVA等[11]统计了全世界3项大型无虹膜研究发现,无义突变占38.4%,剪接突变占21.7%,移码突变占24.6%,C端突变占5.7%,启动子突变占1.4%,错意突变占5.0%。OUYANG等[12]报道的95名中国无虹膜患者中,包括6例移码突变、12例无义突变和1例启动子缺失突变,研究显示除了无义突变外,移码突变所占比例较高。这表明*PAX6*突变后引起下游蛋白质结构改变,终止密码子提前出现造成蛋白质长度变短,可能让蛋白质失去功能。目前通过对家系患者进行基因学检查,并针对*PAX6*基因突变后蛋白质进行同源建模,根据建模分析,突变后可能造成翻译蛋白质的侧链氨基酸改变与虹膜的发育不良相关。虽然通过同源建模了解了PAX6蛋白的结构,但是对于该蛋白质结构的改变造成的具体表型差异仍然有很多未知因素,目前下一代测序(NGS)的出现允许对整个*PAX6*位点及上、下游序列进行筛选,通过结合多外显子微基因分析和基于纳米孔的长读测序来评估它们的剪接效应,可以准确量化和测定全长*PAX6*替代转录物。本研究发现携带*PAX6*基因移码变异:c.442_452del:p.M148Afs*48,造成终止密码子提前到来,预计后续翻译的蛋白质发生长度变化,氨基酸的位置改变使得原有的空间构象随之改变,蛋白质没有发挥出该有的功能造成疾病的发生。

先天性无虹膜90%是由于*PAX6*基因的异常突变产生,人群中60%~70%有家族遗传病史,其余30%~40%病例零星分布,既往报道先天性无虹膜患者主要的临床表现为虹膜缺失,临床表现多比较单一[13],而本家系患病成员临床表现多样且存在差异。分析先天性无虹膜的共同表型多为双眼发病,由于在胚胎发育过程中神经外胚层和中胚层出现障碍,导致眼部结构发育异常,当中又可以分为部分性无虹膜和无虹膜。近期文献指出由于非*PAX6*突变,如*PITX2*、*FOXC1*、*FOXD3*、*TRIM44*和*CYP1B1*中的无虹膜样表型已被报道,可能导致部分和完全无虹膜表型,*TRIM44*基因的突变已被证明与无虹膜有关,另外还有先天性青光眼或眼前节发育不全的虹膜缺陷[13]。但本次基因学检测仅发现*PAX6*突变,预计为基因导致的氨基酸和蛋白质结构的改变引起的差异。TIBREWAL等[13]分析了95例来自不同家系的无虹膜患者单眼,发现93.5%存在黄斑中心凹发育不良,*PAX6*阳性者黄斑中心凹发育不良程度更高。虽然目前对于*PAX6*突变中没有确定的基因型-表型相关性研究,但HINGORANI等[14]分析了43名*PAX6*突变阳性患者的表型相关性,发现分为三大类:氨基酸替代突变、蛋白质表达突变丢失和*PAX6*中的C-末端扩展(CTE)突变。统计发现氨基酸替代突变中主要表现为较轻的虹膜异常和缺陷、眼球



A:野生型*PAX6*;B:突变型*PAX6*

图7 野生型与突变型*PAX6*同源蛋白质建模图

震颤及白内障,CTE 突变可表现为角膜病变、白内障和青光眼,蛋白质表达突变可表现为虹膜结构缺失、黄斑中心凹发育不良和低视力。因为本家系合并的临床表型多样,预计本次发现的家系可能同时合并氨基酸替代突变、蛋白质表达突变和 CTE 突变。另外,*PAX*6 结构基因上、下游的调控序列片段丢失也可以引起先天性无虹膜,如上游的 *WT*1、*HIPK*3、*LMO*2、*EHF*、*CD*44、*RCN*1 基因和下游的 *ELP*4、*DPH*4、*DCDC*1、*MPPED*2、*IMMP*1*L* 基因缺失。*ELP*4 基因属于下游的转录调控元件,*ELP*4 基因突变可以导致 *PAX*6 增强子功能紊乱,影响 *PAX*6 的转录效率。近年来开展的 *PAX*6 基因突变与临床表型的相关研究多样,但均无确切结果[15]。

综上所述,本研究通过对 1 个先天性无虹膜家系中 4 名发病者与 1 名同家系无发病者进行基因研究,在无虹膜相关基因 *PAX*6 发现一处新的杂合缺失移码变异 c.442_452del:p.M148Afs*48,该突变位于人类及动物中高度保守,从而导致产生结构异常蛋白质从而形成疾病。本研究拓宽了 *PAX*6 基因突变谱,并通过同源建模进一步分析并验证了该突变导致的蛋白质建模的异常结构,增加了对 *PAX*6 异常表达导致蛋白质结构异常的遗传病因的认识。因此,及早对先天性无虹膜家系高危人群进行 *PAX*6 相关 Panel 检测,明确后可对携带者进行产前诊断,延缓患病者临床症状和预防后代出生缺陷有临床意义。

参考文献:

[1] BREMOND-GIGNAC D. Congenital aniridia in children[J]. Rev Prat, 2019, 69(1): 67-70.

[2] TRIPATHY K, SALINI B. Aniridia[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

[3] GALINSKY V L. YOABS: yet other aligner of biological sequences—an efficient linearly scaling nucleotide aligner [J]. Bioinformatics, 2012, 28(8): 1070-1077. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts102.

[4] ULINTZ P J, WU W S, GATES C M. Bioinformatics analysis of whole exome sequencing data[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1881: 277-318. DOI: 10.1007/978-1-4939-8876-1_21.

[5] MILLER D T, LEE K, CHUNG W K, *et al*. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2021, 23(8): 1381-1390. DOI: 10.1038/s41436-021-01172-3.

[6] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, *et al*. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.

[7] SUN H F, QIN B, LIU T, *et al*. CistromeFinder for ChIP-seq and DNase-seq data reuse[J]. Bioinformatics, 2013, 29(10): 1352-1354. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt135.

[8] WU C, YANG J, ZHANG S Y, *et al*. A novel *NCSTN* gene mutation in a Chinese family with acne inversa[J]. Mol Genet Genomics, 2018, 293(6): 1469-1475. DOI: 10.1007/s00438-018-1475-9.

[9] KAVIRAJ M, KUMAR U, NAYAK A K, *et al*. Homology modeling and virtual characterization of cytochrome c nitrite reductase (NrfA) in three model bacteria responsible for short-circuit pathway, DNRA in the terrestrial nitrogen cycle [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2022, 38(10): 1-15. DOI: 10.1007/s11274-022-03352-y.

[10] 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.

[11] VASILYEVA T A, MARAKHONOV A V, KUTSEV S I, *et al*. Relative frequencies of *PAX*6 mutational events in a Russian cohort of aniridia patients in comparison with the world's population and the human genome[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6690. DOI: 10.3390/ijms23126690.

[12] OUYANG J, CAI Z Y, GUO Y B, *et al*. Detection of a novel PAX6 variant in a Chinese family with multiple ocular abnormalities[J]. BMC Ophthalmol, 2022,22(1):28.

[13] TIBREWAL S, RATNA R, GOUR A, *et al*. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia-A review of current concepts[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(7): 2280. DOI: 10.4103/ijo.ijo_2255_21.

[14] HINGORANI M, WILLIAMSON K A, MOORE A T, *et al*. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with PAX6 mutations[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(6): 2581-2590. DOI: 10.1167/iovs.08-2827.

[15] 丛日昌, 宋书娟, 刘英芝. 先天性无虹膜症家系的基因突变位点研究[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(12):1113-1117. DOI: 10.3760/j: issn: 0412-4081.2006.12.012.
CONG R C, SONG S J, LIU Y Z. Study of genetic mutation locus in a family with congenital aniridia[J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42(12):1113-1117. DOI: 10.3760/j: issn: 0412-4081.2006.12.012.

(**收稿**:2023-08-23;**修回**:2023-11-08)

(编辑 张 维)