



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

眼科学新进展

赵堪兴 主编

2011 - 2012



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

眼科学新进展

YANKEXUE XIN JINZHAN

主 编 赵堪兴

副 主 编 赵家良

编 委 (以姓氏笔画为序)

亢晓丽 史学锋 刘 虎 孙兴怀 李筱荣
汪建涛 陈有信 范先群 庞继景 赵 晨
赵家良 赵培泉 赵堪兴 焦永红

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静 吴 超



人民军医出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科学新进展/赵堪兴主编. —北京: 人民军医出版社, 2011. 9
ISBN 978-7-5091-5127-3

I. ①眼… II. ①赵… III. ①眼科学 IV. ①R77

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 187786 号

策划编辑: 吴磊 黄建松 文字编辑: 李香玉 责任审读: 吴然

出版人: 石虹

出版发行: 人民军医出版社

经销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编: 100036

质量反馈电话: (010)51927290; (010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300 - 8751

网址: www.pmmp.com.cn

印、装: 北京印刷一厂

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 8.5 字数: 220 千字

版、印次: 2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001 - 1200

定价 (含光盘): 60.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



内 容 提 要

本书作者在综合国内外最新文献资料的基础上，结合临床、科研实际工作，系统阐述了视网膜色素变性遗传机制、视觉系统神经可塑性的研究进展，讲解了视网膜隐性遗传病、视觉假体、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、斜视、间歇性外斜视、弱视、糖尿病视网膜病变、青光眼等眼科疾病的临床诊治新方法及临床研究的最新成果，并介绍了血管内皮生长因子抑制药、内镜技术等在内科的临床应用。其内容突出了学科的先进性、时效性和实用性，是临床医师学习与再提高的教材。

编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗 玲 杨 民 解江林
张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 史 红 冯秋阳

专家委员会委员 (以姓氏笔画为序)

于 欣	于健春	王 辰	王宁利	王拥军	王晓峰
丛玉隆	刘国仗	刘梅林	孙 燕	孙宁玲	纪立农
李 宁	李大魁	李兰娟	李春盛	杨文英	杨庆铭
张学军	张建中	陆道培	陈洪铎	范建高	林三仁
周东丰	郎景和	赵水平	赵堪兴	赵靖平	胡大一
项坤三	贾继东	高兴华	高润霖	郭应禄	郭继鸿
黄 峻	梁万年	韩德民	傅志宜	曾正陪	黎晓新

前言

医疗卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才建设是推进医疗卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。卫生部《医药卫生中长期人才发展规划（2011-2020年）》要求全国卫生技术人员继续医学教育覆盖率达到80%，因此，继续医学教育作为全国医药卫生人员毕业后业务再提高的重要方式任重道远。

《国家级继续医学教育项目教材》（以下简称《教材》）在2005年经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写。该《教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，反映了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面、系统，以综述为主，能代表相关学科的学术共识，而非某些专家的个人观点；五是运用传媒出版技术，图文视听并举。

“十一五”期间，《教材》在最短的时间内启动了策划、编辑制作、学术推广等工作，自2006年以来已出版60余个分册，涉及近30个学科，总发行量50余万册。综观《教材》，每一册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育唯一推荐教材，同时被国家新闻出版总署定为“十一五”“十二五”国家重点出版物。本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套系列教材可能存在不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会

2011年6月

目 录

第1章 视网膜色素变性遗传机制研究的新进展	赵 晨 (1)
一、RP 的致病基因研究进展	(1)
二、pre-mRNA 剪接缺陷引发 RP 的分子基础	(3)
三、RP 研究的重要问题	(5)
第2章 视网膜隐性遗传病的基因治疗研究新进展	庞继景 雷 蕾 戴旭锋 (8)
一、视网膜基因治疗的总体研究现状与进展	(9)
二、具有隐性遗传的视网膜疾病基因治疗研究现状与进展	(10)
第3章 视觉系统神经可塑性研究的最新进展	史学锋 余 涛 (16)
一、视觉系统神经可塑性的突触机制	(16)
二、视觉系统神经可塑性的分子机制	(18)
三、视觉系统稳态突触可塑性	(19)
四、成年期视觉系统可塑性	(19)
第4章 视觉假体的研究进展	汪建涛 (25)
一、视皮质假体	(25)
二、视神经假体	(27)
三、视网膜假体	(28)
四、化学型视网膜假体	(32)
第5章 Ranibizumab 治疗渗出型年龄相关性黄斑变性疗效的循证医学分析	陈有信 (35)
一、证据等级及来源	(35)
二、渗出型 AMD 的评估及自然病程	(36)
三、Ranibizumab 治疗渗出型 AMD 的适应证及禁忌证	(36)
四、Ranibizumab 对于渗出型 AMD 的起始和维持治疗	(38)
五、Ranibizumab 联合维替泊芬 PDT 治疗渗出型 AMD	(47)
六、讨论	(49)
第6章 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的临床和基础	赵培泉 张 琦 (54)
一、基因和遗传方式	(55)
二、诊断	(56)
三、鉴别诊断	(57)
四、治疗	(57)
第7章 从伊斯坦布尔 ISA 会议看斜视专业进展与发展趋势	亢晓丽 焦永红 赵堪兴 (61)
一、内斜视	(61)
二、间歇性外斜视	(63)
三、先天性上斜肌麻痹斜视手术后的残留斜颈	(63)

四、特殊类型斜视	(63)
五、麻痹性斜视	(65)
六、眼球震颤	(65)
七、眼外肌化学去神经治疗	(66)
八、斜视手术与医疗安全	(66)
九、斜视影像学研究	(67)
十、弱视	(67)
十一、儿童视力筛查	(68)
十二、其他儿童眼病与视觉发育和斜视	(68)
第8章 间歇性外斜视的多中心研究进展	亢晓丽 韦 严 (70)
一、间歇性外斜视的临床特征	(70)
二、间歇性外斜视的治疗进展	(73)
第9章 弱视的双眼视损害机制研究方法和进展	谢 芳 赵堪兴 (78)
一、屈光参差性弱视和斜视性弱视的双眼视功能观察	(79)
二、弱视的双眼视损害机制的基础研究	(79)
三、小结	(82)
第10章 fMRI 研究弱视发病机制的进展	刘 虎 陈雪娟 (86)
一、fMRI 的基本原理	(86)
二、弱视发病机制研究	(86)
第11章 糖尿病视网膜病变治疗新进展	李筱荣 王 喻 (94)
一、全身用药	(95)
二、激光治疗	(96)
三、玻璃体腔注射药物	(96)
四、手术治疗	(99)
第12章 青光眼药物治疗的临床研究进展	孙兴怀 (103)
一、眼局部的降眼压药物研究现状与进展	(103)
二、青光眼局部降眼压药物治疗的临床问题及其展望	(107)
第13章 内镜技术在眼整形外科中的应用	范先群 李寅炜 (109)
一、内镜的主要构成	(109)
二、内镜技术在眼整形外科的临床应用	(110)
第14章 防盲治盲的进展和面临的挑战	赵家良 (117)
一、WHO 制定盲和视力损伤的新标准及其意义	(117)
二、目前我国的防盲治盲工作正处于有利的时期	(119)
三、防盲治盲依然是我国眼科界面临的巨大挑战	(120)
四、进一步推进我国防盲治盲工作	(121)
测试题	(123)
学习培训及学分申请办法	(125)

视网膜色素变性遗传机制研究的新进展

第 1 章

赵 晨

天津医科大学天津眼科医院

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种进行性视网膜退行性变, 会导致视力的减退、视野的缺损甚至致盲。RP 是一组具有高度临床和遗传异质性的疾病。随着分子遗传学研究的进展, 新的 RP 位点和基因被不断发现。目前已知 17 个致病基因引发常染色体显性遗传 RP (adRP), 其中 5 个基因参与前体 mRNA (pre-mRNA) 的剪接过程, 包括 4 个前体 mRNA 加工因子 PRPF8、PRPF31、PRPF3 以及 SNRNP200 和 PIM1 相关蛋白 RP9。这些研究结果说明, pre-mRNA 的剪接缺陷在 RP 病原学中占有重要意义。本文总结了 RP 最新遗传背景研究, 并重点阐述了 pre-mRNA 的剪接缺陷引发 RP 的分子机制以及这一领域中目前所面临的问题。

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一大组常见的遗传性视网膜变性疾病, 具有高度的遗传异质性。在超过 40 个不同种类的 RP 致病基因中包括了一部分全身广泛表达的基因, 最具代表性的为 5 个核前体 mRNA (pre-mRNA) 的剪接相关基因。在 RP 基因的最新研究中, 人们认识到 pre-mRNA 剪切缺陷在常染色体显性 (ad) RP 病因学中占有非常重要的地位, 同时也使人们对 pre-mRNA 剪切这一基本的生物学过程有了更清楚的认识。目前, 人们在此领域的研究主要集中在两个方面: ①adRP 相关的 pre-mRNA 剪切基因 (adRP-剪接因子) 突变是如何影响了 pre-mRNA 剪切功能的; ②这些全身表达的基因变异为何特异性地引起了视网膜病变。由于此类疾病致病基因数目多、突变类型多样, 因此, 其研究道路漫长而曲折。此类疾病的高发病率要求人们加速对其机制和治疗的研究。这些研究结果将会有显著的科学意义和社会意义。

一、RP 的致病基因研究进展

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一组以进行性光感受器 (photoreceptors, PRs) 细胞及视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 功能丧失为共同表现的遗传性视网膜变性疾病。RP 患者表现为夜盲、渐进性周边视野缺损, 并最终丧失中心视力。RP 的发病率高, 在欧美发病率为 1/3 500 ~ 1/4 000, 有 180 万患者, 而在中国 RP 的发病率甚至高达 1/1 000, 因而是威胁我国国民健康素质的重要致盲性眼病, 是世界范围内工作年龄人群中的第一位致盲眼病。最近颁布的国家“十二五”规划明确指出“分子生物学、遗传、干细胞与组织工程等学科”是新的 5 年的重要研究方向, 因此, 积极投入 RP 的遗传病因研究, 揭示 RP 内在发病机制, 寻找有效

的治疗方法是具有深远科学价值的，也是极为紧迫的工作。

单纯的 RP 具有显著的遗传倾向，可以表现为常染色体显性（adRP）、常染色体隐性（autosomal recessive retinitis pigmentosa, arRP）、性连锁（X-linked retinitis pigmentosa, XLPR）遗传，另外还有极少数可以表现为双基因或线粒体遗传。自从 1989 年在 3 号染色体长臂上确定了第一个与 RP 相关的基因位点，并于 1990 年在该位点克隆出第一个 adRP 相关基因——*rhodopsin* 基因以来，至今已经有 48 个 RP 相关位点被确定，其中 adRP 相关位点 17 个（表 1-1），全部基因已被克隆；arRP 相关位点 37 个，有 34 个基因被克隆；XLPR 相关位点 6 个，有 2 个基因被克隆。其中，我们实验室通过对一个 5 代中国常染色体显性 RP（adRP）家系进行全基因组连锁分析，定位了一个新的 RP 连锁位点 RP33。此后，我们利用点克隆技术在 RP33 区域内克隆出了 SNRNP200 基因，一个 pre-mRNA 剪接基因，并发现了相关 adRP 重要发病新机制。

RP 基因根据表达方式和对组织影响的不同，可以将这些 RP 相关基因分为三种类型。第一种类型是仅在视网膜感光细胞或者色素上皮细胞中表达且致病的基因，此类占绝大部分；第二种是在全身多种组织中广泛表达而且会导致包括视网膜在内的多种组织病变的基因；第三种类型的基因也广泛表达于全身多种组织中，但却仅仅影响视网膜感光细胞的功能。最后一种类型的基因在其表达和所致疾病表型的关系上显然十分令人困惑，目前有 10 种 RP 相关基因属于这种类型，分别为导致 arRP 的 *MERTK* 基因，导致 XLPR 的 *RPCR* 和 *RP2* 基因，导致 adRP 的 *RP9*、*TOPORS* 和 *IMPDH* 基因以及 4 种前体 mRNA 剪切因子基因（表 1-1）。

表 1-1 adRP 的连锁位点和对应基因

染色体号	连锁位点	连锁染色体区	基因名称
1	RP18	1p13.3	PRPF3
1	SEMA4A	1q22	SEMA4B
2	RP33	2cen-q12.1	SNRNP200
3	RP4	3q22.1	RHO
6	GUCA1B	6p21.1	GUCA1B
6	RP7	6p21.2	RDS
7	RP9	7p14.3	PAP1
7	RP10	7q32.1	IMPDH1
8	RP1	8q12.1	RP1
9	RP31	9p22-p13	TOPORS
11	ROM1	11q12.3	ROM1
14	RP27	14q11.2	NRL
17	RP13	17p13.3	PRPF8
17	RP17	17q23.2	CA4
17	RP30	17q25.3	FSCN2
19	CRX	19q13.32	CRX
19	RP11	19q13.42	PRPF31

注：灰色栏为 pre-mRNA 剪接相关基因

二、pre-mRNA 剪接缺陷引发 RP 的分子基础

(一) pre-mRNA 剪接研究的新进展

深度测序和人类转录组芯片分析显示, 90% 的基因需要剪接来表达, 这个过程使有限的基因组可以编码庞大的蛋白质组满足人类的各种作用。核前体 mRNA (pre-mRNA) 剪切是基因剪接的第一步, 是一个内含子的剪切及外显子拼接的过程。pre-mRNA 剪切过程由剪接体 (spliceosome) 催化完成, 而剪切体包含了小核核糖核酸 (snRNAs) U1、U2、U4、U6、U5 和其他约 80 种进化保守的组成蛋白。在剪接过程中 snRNAs 通过结构重组以利于对内含子的识别、催化、再循环。简单地说, 剪切复合体的剪切过程分两步启动, 首先是 U1 与内含子 5' 端的剪切供体相结合, 接着 U2 识别内含子内部的分支点序列, 从而形成剪切复合前体, 然后 U4/U6 和 U5 结合形成 U4/U6-U5 三聚体 (tri-snRNP) 并结合 5' 端的剪切供体, 最终形成成熟的剪切复合体, 催化完成前体 mRNA 向成熟 mRNA 的转化。在这个过程中, 一个的 U4/U6 snRNAs 二聚体的碱基匹配对于剪接复合体的组装是必需的, 并在剪接复合体催化激活的一个关键步骤中解旋。U4/U6 的解旋促使下一步 U2/U6 复合体的形成, 而 U2/U6 复合体又是活化中心的一个重要组成成分。剪接后, U2/U6 随着剪接复合体的解离而解旋, U4/U6 再结合参与新一轮剪接过程。

剪接体是一个大的动态的分子机器, 虽然剪接反应只涉及两个催化步骤, 内含子的切除在所有的组织中必须非常精确地完成。虽然剪接错误会引起大量的人类疾病, 令人不解的是在 RP 中, 广泛表达的 tri-snRNP 因子缺陷仅仅引起某视网膜相关细胞的变性。

(二) U4/U6. U5 tri-snRNP 和 RP

adRP 相关的 pre-mRNA 剪接基因包括 SNRNP200、PRPF8、PRPF3 以及 PRPF31。这 4 种基因的产物全部属于 U4/U6. U5 tri-snRNP 三聚体的组成成分 (图 1-1)。此外, 另一个 adRP 致病基因 PAP1 基因与 PRPF3 结合并对剪接具有负调控作用, 因此也与 tri-snRNP 三聚体剪接发生反应。这

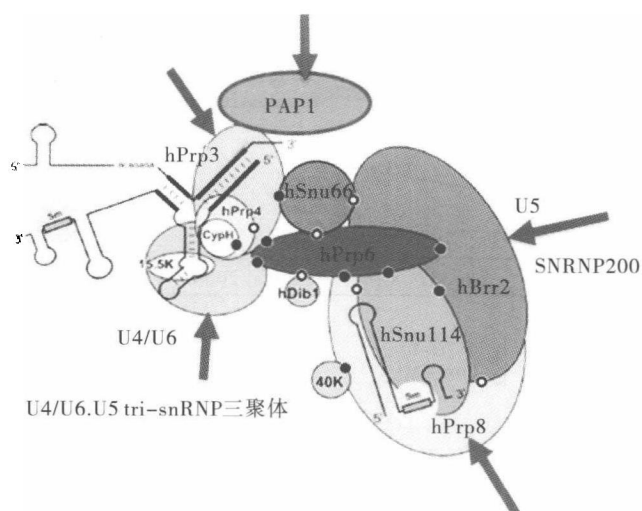


图 1-1 U4/U5. U6 snRNP 三聚体的组成成分, 共由 16 个蛋白和 U4、U5 和 U6 3 个小核 RNA 组成。箭头所示为已知 adRP 致病基因编码的蛋白 (5 个)

一现象暗示了一种普遍的 pre-mRNA 剪接缺陷引发 RP 的致病机制。流行多年的主流假说认为，剪接基因突变相关的 adRP 此前被认为是由于 snRNP 三聚体的组装缺陷导致的。例如，之前有研究认为，PRPF8 的突变会通过阻断 Brr2p 与 U5 snRNP 的结合并进一步阻断 snRNP 三聚体的聚合而导致 RP。与这一观点相一致的是另一篇报道认为，酵母中 Prp8p 的突变削弱了 Prp8p C 末端与 Brr2p 之间的结合。不过，该报道也证明了 Prp8p 的 C 末端片段会激活 Brr2p 依赖的 RNA 解旋，因此 PRPF8 的突变也会影响解旋功能。虽然我们很难将解旋缺陷与结合缺陷区分开，不过这篇报道依然提示我们 RP 的发病可能是源于剪接体激活的缺陷，而不是或者不仅仅是源于 snRNP 三聚体的聚合缺陷。

(三) SNRNP200 基因相关的 U4/U6 解链缺陷是 RP 病因的重要分子基础

我们在从前的研究中已经通过对一个大家系进行的连锁分析将一个 adRP 位点——RP33，定位在染色体 2cen-q12.1 区。在重组定位中，核心区域被确定在一个 9.46 MB 的区域，含有 5 个候选基因，其中 SEMA4C、CNGA3 和 HNK1ST 已被前期排除（图 1-2）。位于 RP33 位点内的 U5 snRNP 解旋酶基因 SNRNP200 编码一个由 2136 个氨基酸的分子组成的 hBrr2 蛋白。该蛋白包含 2 个 DExD/H ATP 酶功能域，每个功能域之后又有一个 SEC63 功能域（图 1-3）。在 pre-mRNA 剪接过程中 hBrr2 发挥核心且严格精确的作用。在出芽酵母中，作为人类 hBrr2 蛋白的同源体 Brr2p 蛋白对 U4/U6 的解旋以及剪接复合体的分离都是必需的。Brr2 被认为直接参与 U4/U6 的解旋，这一反应需要 DExD/H ATP 酶功能域。该功能域参与许多 RNA 依赖的功能，包括结合 RNA，ATP 的水解，RNA 的解旋。同时 U4/U6 的解旋还需要第 1 个 SEC63 功能域的参与。Brr2p 是 U4/U6. U5 tri-snRNPs 三聚体的核心组成成分，并且在剪接的过程中存在于剪接复合体中。在推测的 ATP 酶时间调控作用中，Brr2p 受到 GTP 酶 Snul14p、泛素以及的 Prp8p 的调节，而 Prp8p 在 U4/U6-U5 snRNP 中被泛素化。

由于 hBrr2 与其他 adRP 相关的剪切基因在三聚体之间的联系，我们选择 SNRNP200 作为 RP33 的一个候选。我们发现了源自一个 RP33 连锁 adRP 家系的错义突变 p. S1087L，它位于 hBrr2 的第

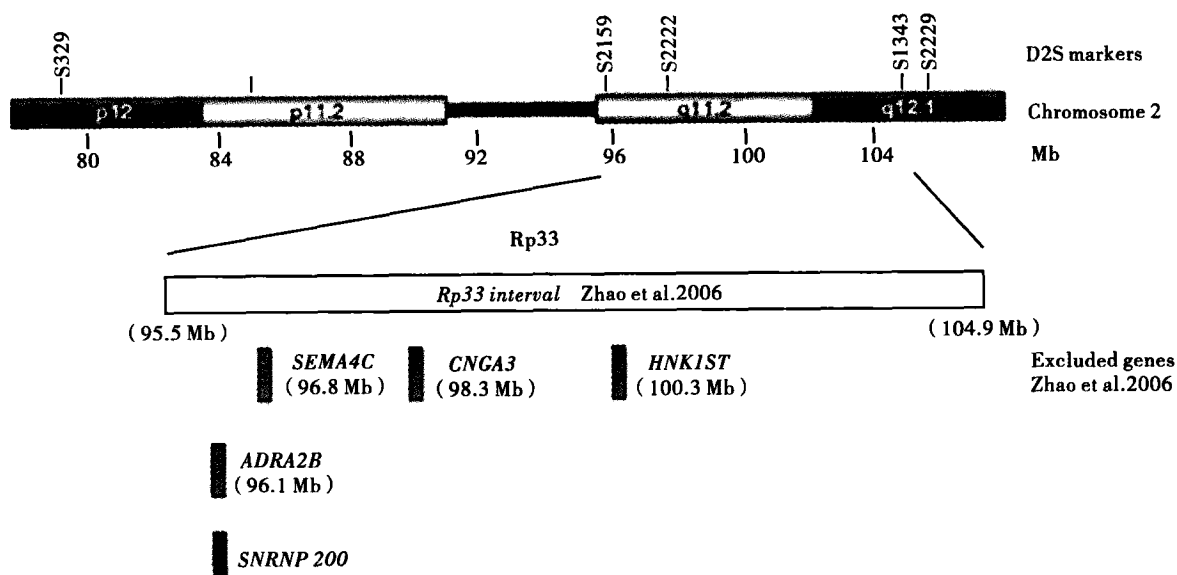


图 1-2 2 号染色体上 RP33 位点的定位（2006 年）和 SNRNP200 基因的点克隆（2009 年）

4 个基因被排除后，SNRNP200 基因被证明为 RP33 的致病基因

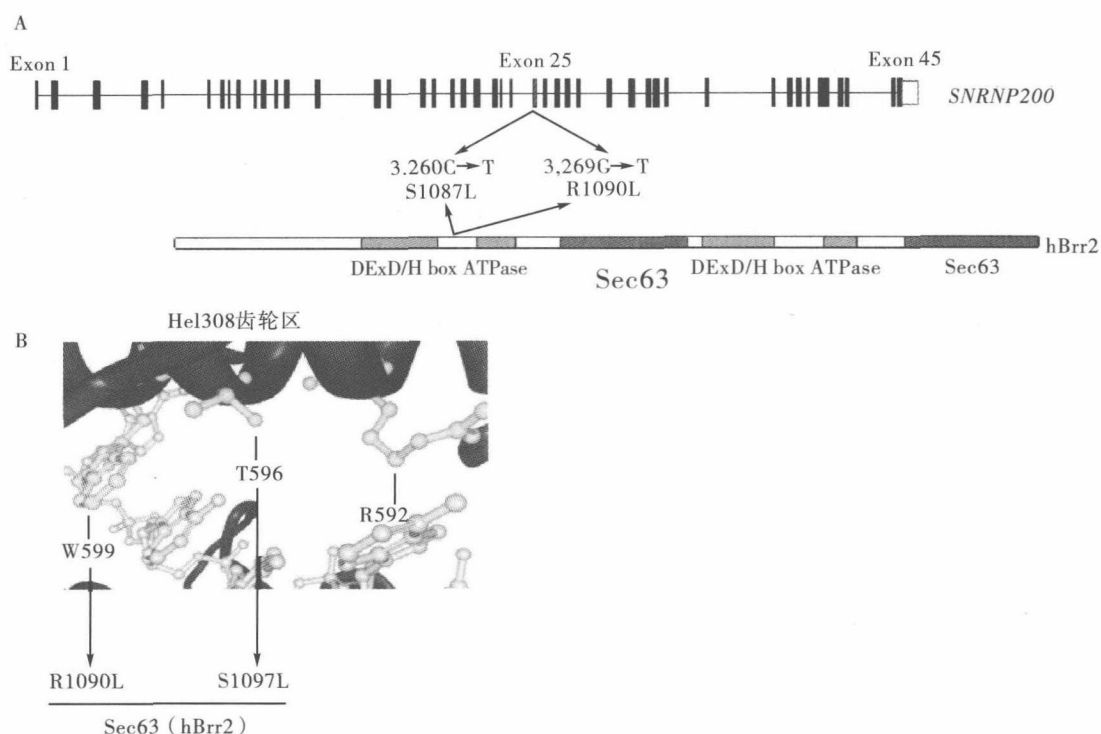


图 1-3 A. SNRNP200 的 2 个突变在基因 (上方) 和 hBrr2 蛋白中的位置 (下方)。2 个突变氨基酸都位于第 1 个 Sec63 功能域中 (红色)。B. hBrr2 蛋白中的 Sec63 功能域与 Hel308 蛋白的齿轮样螺旋区 (紫色螺旋) 高度相似。Hel308 蛋白的 T596 和 W599 (黄色氨基酸基团) 对应 SNRNP200 基因中的 RP 突变位置 S1087L 和 R1090L。此两个碱基在核苷酸解链 (灰色结构, 如 U4/U6) 中具有重要的作用

1 个 SEC63 功能域 (图 1-3)。出芽酵母 Brr2p 蛋白的最新晶体结构使我们人类 S1087 的酵母同源位点 N1104 定位在了一个与核酸直接相互作用的“齿状”螺旋区, 一个与双螺旋核苷酸解旋功能的方向性和持续性的相关的区域 (图 1-3)。酵母 Brr2p-N1104L 突变允许 U4/U6-U5 snRNP 复合体的组装, 但是影响 U4/U6 的解旋。因此, 我们的结果支持 p. S1087 是一个有病理意义的突变, 同时支持 SNRNP200 是一个 adRP 相关的前体 mRNA 剪接基因。在另外一个研究中, SNRNP200 基因一个临近的突变位点 p. R1090L 也导致了 adRP (图 1-3)。我们在酵母中研究发现, 该突变同样不影响 U4/U6-U5 snRNP 复合体的组装, 但是阻碍了 U4/U6 的解旋。因此, 我们的结果提出一个 adRP 新机制。SNRNP200 依赖的 U4/U6 双螺旋解旋功能缺陷, 就算不是导致剪接基因相关 adRP 的全部原因, 至少也是其中的一个重要因素。

三、RP 研究的重要问题

为什么全身表达的 pre-mRNA 剪接因子突变只引起 adRP, 对此人们提出了功能丢失 (loss-of-function) 或功能获得 (gain-of-function) 假说。对于功能丢失模型, tri-snRNP 相关突变引起单倍剂量不足结果只会导致感光细胞疾病, 这可能是由于这些神经元对特定高需求的蛋白质在剪接功能递减异常敏感, 如视紫红质 (视紫红质突变也导致 adRP)。例如, 超过 40 个 PRPF31 突变被报道, 其中大部分造成提前终止密码子 (PTC), 转录退化通过无义介导的衰变 (NMD) 途径, 并减

少突变等位基因的表达。此外,对 PRPF31 基因突变的不完全外显,可能反映的是正常等位基因的表达。关于单倍体剂量不足的潜在问题是,其他神经元和组织对转录和 RNA 加工有较高的要求。最近人们对携带人类 ADRP 基因突变 Prpf31 ($\text{Prpf31}^{\text{A261P/+}}$) 和 $\text{Prpf31}^{+/-}$ 杂合子 (heterozygous) 基因敲除小鼠模型进行了研究。虽然模型鼠与人类相比视网膜有丰富的感光细胞,但这些模型没有发展出 ADRP 或视网膜变性,尽管相应的基因纯合子 (homozygous) 敲入和基因敲除引起小鼠胚胎死亡。相反,杂合子的 RHO +/ - 鼠模型表达较低水平的视紫红质,发展成视网膜变性。虽然这是一个单一的研究,可能反映了鼠类与人类视网膜功能的差异,然而由于这些小鼠模型未能模拟 ADRP,人们放缓了单倍剂量不足模型的进一步研究。一个需要注意的是, $\text{Prpf31}^{\text{A261P/+}}$ 敲入小鼠有混合的遗传背景,这可能是突变的 Prpf31 等位基因在不同的背景上将呈现在视网膜细胞中的表型。此外,鼠模型的制作应该扩大到其他 ADRP 基因,特别是 SNRNP200 基因突变。对于功能获得模型,突变 tri-snRNP 蛋白可能改变剪接,使其未能有效地校对,错误地剪接 mRNA。另一种致病机制,根据其他一些神经退行性疾病的特点是 U4/U6. U5 tri-snRNP 突变可能导致了异常蛋白质聚集,而这些聚集蛋白对光感受器是致毒的。

参考文献

- [1] Wang Q, Chen Q, Zhao K, et al. Update on the molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*, 2001, 22 (3): 133-154.
- [2] Xu L, Hu L, Ma K, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol*, 2006, 16 (6): 865-866.
- [3] Al-Merjan II, Pandova MG, Al-Ghanim M, et al. Registered blindness and low vision in Kuwait. *Ophthalmic Epidemiol*, 2005, 12 (4): 251-257.
- [4] McWilliam P, Farrar GJ, Kenna P, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. *Genomics*, 1989, 5 (3): 619-622.
- [5] Dryja TP, McGee TL, Reichel E, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*, 1990, 343 (6256): 364-366.
- [6] Zhao C, Lu S, Zhou X, et al. A novel locus (RP33) for autosomal dominant retinitis pigmentosa mapping to chromosomal region 2cen-q12.1. *Hum Genet*, 2006, 119 (6): 617-623.
- [7] Zhao C, Bellur DL, Lu S, et al. Autosomal-dominant retinitis pigmentosa caused by a mutation in SNRNP200, a gene required for unwinding of U4/U6 snRNAs. *Am J Hum Genet*, 2009, 85 (5): 617-627.
- [8] Wahl MC, Will CL, Luhrmann R. The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine. *Cell*, 2009, 136 (4): 701-718.
- [9] Hastings ML, Krainer AR. Pre-mRNA splicing in the new millennium. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13 (3): 302-309.
- [10] Mefford MA, and Staley, J. P. Evidence that U2/U6 helix I promotes both catalytic steps of pre-mRNA splicing and rearranges in between these steps. *Rna*, 2009, 15 (7): 1386-1397.
- [11] Liu S, Rauhut R, Vormlocher HP, et al. The network of protein-protein interactions within the human U4/U6. U5 tri-snRNP. *RNA*, 2006, 12 (7): 1418-1430.
- [12] Boon KL, Grainger RJ, Ehsani P, et al. prp8 mutations that cause human retinitis pigmentosa lead to a U5 snRNP maturation defect in yeast. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14 (11): 1077-1083.
- [13] Zhang L, Xu T, Maeder C, et al. Structural evidence for consecutive Hel308-like modules in the spliceosomal ATPase Brr2. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16 (7): 731-739.
- [14] Pena V, Jovin SM, Fabrizio P, et al. Common design principles in the spliceosomal RNA helicase Brr2 and in the Hel308 DNA helicase. *Mol Cell*, 2009, 35 (4): 454-466.
- [15] Li N, Mei H, MacDonald IM, et al. Mutations in ASCC3L1 on 2q11.2 are associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa in a Chinese family.

- Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 (2): 1036-1043.
- [16] Mordes D, Luo X, Kar A, et al. Pre-mRNA splicing and retinitis pigmentosa. Mol Vis, 2006, 12: 1259-1271.
- [17] Rio Frio T, Wade NM, Ransijn A, et al. Premature termination codons in PRPF31 cause retinitis pigmentosa via haploinsufficiency due to nonsense-mediated mRNA decay. J Clin Invest, 2008, 118 (4): 1519-1531.
- [18] Bujakowska K, Maubaret C, Chakarova CF, et al. Study of gene-targeted mouse models of splicing factor gene Prpf31 implicated in human autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP). Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (12): 5927-5933.