

视黄醇脱氢酶 5 在视觉周期和遗传性视网膜疾病中的研究进展

毛玉梅^{1,2}, 杨琴^{1,2}, 兰长骏^{1,2}, 廖莹^{1,2}

引用:毛玉梅,杨琴,兰长骏,等. 视黄醇脱氢酶 5 在视觉周期和遗传性视网膜疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(2):266-269

基金项目:四川省科技计划应用基础研究项目(No.2019YJ0381)
作者单位:¹(637000)中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科;²(637000)中国四川省南充市,川北医学院眼视光学系
作者简介:毛玉梅,川北医学院在读硕士研究生,研究方向:眼视光学。
通讯作者:廖莹,毕业于四川大学,博士,教授,硕士研究生导师,眼科副主任,研究方向:眼视光学与白内障. aleexand@163.com
收稿日期:2020-08-06 修回日期:2020-12-23

摘要

视黄醇脱氢酶 5(RDH5)是 NAD(H) 依赖视网膜氧化酶,作为视觉周期中的一种关键酶,可以引发一系列酶促反应产生视色素从而实现光电信号转换,并参与视黄酸的形成等。RDH5 基因突变后会导致酶的活性大大降低,甚至产生严重的遗传性视网膜病变,如白点状眼底、视网膜色素变性、白点状视网膜炎。本文将对近年来 RDH5 在视觉周期和遗传性视网膜疾病方面的研究进展进行简要综述。
关键词:视黄醇脱氢酶 5;视觉周期;视网膜疾病;突变;基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.15

Advances of retinol dehydrogenase 5 in visual cycle and hereditary retinal diseases

Yu-Mei Mao^{1,2}, Qin Yang^{1,2}, Chang-Jun Lan^{1,2}, Xuan Liao^{1,2}

Foundation item: The Project of Sichuan Science and Technology Department (No.2019YJ0381)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xuan Liao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. aleexand@163.com

Received:2020-08-06 Accepted:2020-12-23

Abstract

• Retinol dehydrogenase 5 (RDH5) is an NAD (H) retina-dependent oxidase. As a key enzyme in the visual cycle, it

can initiate a series of enzymatic reactions to produce visual pigment, so as to achieve the conversion of photoelectric signal and participate in the formation of retinoic acid, etc. RDH5 mutation can greatly reduce the enzyme activity and even cause severe hereditary retinopathy, such as fundus albipunctatus, retinitis pigmentosa, and retinitis punctate albescens. In this paper, the research progress of RDH5 in visual cycle and hereditary retinal diseases in recent years is reviewed.

• **KEYWORDS:** retinol dehydrogenase 5; visual cycle; retinal disease; mutation; gene

Citation: Mao YM, Yang Q, Lan CJ, et al. Advances of retinol dehydrogenase 5 in visual cycle and hereditary retinal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(2):266-269

0 引言

视黄醇脱氢酶 5 (retinol dehydrogenase 5, RDH5) 又称 11-顺式视黄醇脱氢酶,属于短链脱氢酶/还原酶家族,是视觉周期中一种关键的 NAD(H) 依赖氧化酶。在高等动物的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中, RDH5 作为视黄醇脱氢酶家族的重要一员,以 NAD(H) 为辅助因子,主要参与氧化形成 11-顺式视黄醛 (11-*cis* retinal, 11cRAL), 最后与视蛋白结合形成视色素发色团,从而在视觉周期中扮演重要角色^[1]。RDH5 基因发生突变后导致酶的活性大幅下降,从而产生一系列生物学效应,甚至造成严重的视网膜病变。本文对 RDH5 基因及其编码蛋白质的结构和功能,以及近年来 RDH5 在视觉周期和遗传性视网膜疾病方面相关研究进展进行简要综述。

1 RDH5 的结构和功能

在脊椎动物视觉周期过程中, 11cRAL 发色团通过质子化的 schiff-碱基与视紫红质共价结合后,被运输到感光细胞。一旦接受光刺激, 11cRAL 与视紫红质分离并异构化为全反式视黄醛 (all-*trans* retinal, atRAL), 激发视觉信号级联反应^[2]。RDH5 可以催化 11-顺式视黄醇 (11-*cis* retinol, 11cROL) 形成 11cRAL^[3], 参与眼内发色团的形成, 也能作为主要的限速酶在其他部位将 9cROL 氧化为 9cRAL, 在第一步的限速反应中发挥作用^[4]。RDH5 可以在视觉周期不同种类的视黄醇氧化过程中发挥重要作用, 既有助于 11cROL 氧化成为视觉周期的发色团, 进一步诱发光电信号的转化, 也可以促进视黄酸的形成。了解此酶的结构以及与其他周期蛋白之间的相互作用可以加深对视循环过程的理解。

1.1 RDH5 的结构 RDH5 作为短链脱氢酶/还原酶 (short-chain dehydrogenases/reductases, SDRs) 家族中首个

被鉴定和克隆的视黄醇脱氢酶,主要分布在眼的 RPE 层^[5]。视黄醇脱氢酶类代表了 SDRs 家族结构特征,具有典型的 Rossmann 折叠(3~4 条 α 螺旋位于中心,被平行的 6~7 条 β 折叠包围),也包括两个保守区域:(1) N 末端的辅因子结合位点,富含甘氨酸的序列(G-X-X-X-G-X-G);(2) 位于 C 端的具有催化活性中心的四分体 N-S-Y-K^[6-7]。不同类型的视黄醇脱氢酶所处的细胞器位置、N 末端和/或 C 末端的结构域并不完全一致。

1.2 RDH5 的功能 RDH5 是一种膜蛋白酶,通过氨基末端信号锚定肽和羧基末端跨膜段锚定在内质网膜和微粒体膜,催化结构域面向管腔内侧。近年来发现内质网膜内侧腔隙中的 NAD(H) 是 RDH5 的辅助因子,是其有效氧化视黄醇的必要条件^[7]。除了辅助因子 NAD(H),还应考虑底物(9/11cROL,类维生素 A)的生理浓度,二者从细胞质到管腔的扩散和转运必须通过跨膜,才能最终实现酶促反应,但是如何介导该过程的动力学还需要进一步探索。也有研究表明 RDH5 是一个膜拓扑结构,是由 18 个氨基酸残基组成的 N 端疏水螺旋、蛋白中部疏水螺旋-环螺旋跨膜区以及靠近 C 端的 23 个氨基酸残基的疏水螺旋体构成,形成膜锚定蛋白^[8]。目前对于 RDH5 的拓扑结构仍存在争议。

2 RDH5 与视周期蛋白的相互作用

RDH5 在细胞中的流动性以及与其他视周期蛋白之间的交互作用提示酶之间和酶与蛋白之间并不是独立发挥作用,而是相互联系来共同促进视觉循环。

Sahu 等^[7]最初通过免疫共沉淀的方法发现 RDH5 与 RPE65 之间存在交互,二者可以耦合形成复合物。RPE65 蛋白在 RPE 细胞中高表达,分布在胞质膜和内质网膜胞浆一侧^[9],主要参与类维生素 A 的代谢过程,如视黄醇摄取、代谢和异构化。也有研究表明这种异构酶可以将全反式视黄醇酯转化为 11cROL。人类 RPE65 基因的突变会导致莱伯氏先天性黑朦,在婴儿期出现致盲^[9-10]。但目前二者间交互作用的机制仍然是未知的。

Chen 等^[11]发现了与 RDH5 相互作用的另一种蛋白,视网膜 G 蛋白偶联受体(retinal G protein-coupled receptor, RGR),其结构类似于视觉色素以及其他 G 蛋白偶联受体的蛋白质,与视色素主要集中在锥体外段,提示这些视色素之间可能存在相互作用^[12]。作为光异构酶,RGR 在视觉色素的通用发色团 11cRAL 产生中发挥重要作用,主要是通过与其 atRAL 生色团结合,使其光异构化为 11cRAL^[13-14]。此外,研究发现在穆勒胶质细胞中的 RGR 视蛋白也参与视色素的再生,可以和 RDH10 在可见光下将所有 atROL 转化为 11cROL^[15]。RDH5 将 11cROL 氧化为 11cRAL,增强了 RGR 结合的 atRAL 的净光异构化^[11]。同时有研究证明 RGR 的作用不仅可以防止 9c/13cRAL 异构化,也可以直接或间接地除去这些同分异构体^[15]。RDH5 与 RGR 的相互作用有可能仅表现在视循环中。

Ward 等^[13]和 Saari 等^[16]发现在 11cRAL 再生过程中,细胞视黄醛脱氢酶结合蛋白(cellular retinaldehyde-binding protein, CRALBP)和 RDH5 关系密切。CRALBP 是一种可溶性的胞浆蛋白,可以作为关键的底物载体,介导 11cROL 从异构酶中转移到 RDH5,并催化 11cROL 氧化为 11cRAL,从而促进 11cRAL 的生成^[17]。此外,研究揭示了 CRALBP 与 RDH5 和磷酸化蛋白 50(ERM-binding phosphoprotein 50, EBP50)/钠氢交换调节因子 1(sodium-

hydrogen exchanger regulatory factor type 1, NHERF1) 的相互关系^[16,18]。RDH5 催化反应发生在 RPE 细胞顶端突起中视觉周期蛋白复合体^[18-19]。该复合物由 CRALBP 和 EBP50/NHERF1 两种蛋白构成,有助于靶蛋白的顶端定位,为类维生素 A 加工提供了结构基础^[20]。EBP50/NHERF1 又与埃兹蛋白(ezrin)相互作用,后者与各种胞质膜成分结合,并与肌动蛋白细胞骨架物理连接^[21]。提示该复合物与 RDH5 结合可能有助于 RPE 顶端的 11cRAL 局部合成和释放。

在视觉周期过程中,RDH5 作为一种关键限速酶,参与形成发色团,促进光化学信号的转变。同时,不同的酶和蛋白也参与了该反应,协同 RDH5 催化氧化,在时间和空间上都大大增加了酶促反应,这也是从暗适应快速转换到明适应的重要基础。但 RDH5 与其他视蛋白或酶之间如何相互作用调控类维生素 A 的储存和转换还有待进一步研究。

3 RDH5 突变与遗传性视网膜病变

RDH5 基因位于染色体 12q13.2,包含 5 个外显子,编码含 318 个氨基酸的蛋白,分子量约为 32kDa。大部分 RDH5 基因的突变会改变内质网腔室的催化结构、N 末端或 C 末端的膜锚定蛋白和活化区域等主要功能区,进而严重影响 RDH5 的功能,延迟视锥细胞和视杆细胞感光色素的再生,导致眼部尤其是遗传性视网膜疾病的发生,如白点状眼底(fundus albipunctatus, FA)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、白点状视网膜炎(retinitis punctata albescens, RPA)。

3.1 RDH5 突变与白点状眼底 多数 FA 病例是由 RDH5 基因突变引起的。FA 是一种静止型先天性夜盲症,主要遗传方式是常染色体隐性遗传,其主要特征是除黄斑区以外,视网膜中周部弥散分布典型的淡黄色斑点。RDH5 突变的 FA 患者突变点主要集中在编码区,这类患者主要表现为视杆功能异常,部分 RDH5 基因突变的 FA 患者还出现黄斑萎缩或视锥细胞营养不良等临床表现,特别是老年患者^[22-23]。Sergouniotis 等^[24]在 8 个先天性夜盲症家系的 9 例 FA 患者中,检测出 9 个 RDH5 纯合突变或复合杂合突变,其中错义突变 33 Ile→Thr, 19 Arg→Gly, 116 Gly→Arg, 139 Gly→Val, 237 Tyr→Ser 以及插入突变 p.Arg54_55ValinsAla 均会改变内质网腔室的催化胞外域,而错义突变 319 X→Arg 是翻译终止位点突变,导致原本短小的胞浆序列延长;剪接突变 c.320+1G>A 以及移码突变 p.Arg275fsX60 突变点位于 C 段跨膜结构域的序列,改变了跨膜蛋白的长度。这些外显子编码区的突变位点影响了蛋白转录和翻译,对 FA 患者眼部形态和功能均产生了不同程度的影响。全视野视网膜电流图(full-field electroretinography, ffERG)结果显示全部患者视杆反应减少,其中 6 例患者出现视锥反应异常;而随着暗适应时间延长,部分患者视杆反应恢复正常,提示着一种替代现象。此外,基因敲除的动物模型^[25]验证了 RDH10 也能低效率地促进 11cROL 氧化成 11cRAL,与视紫红质结合从而参与明暗适应的转换。Makiyama 等^[26]通过自适应光学扫描激光眼底镜也证实 FA 患者的视锥功能下降,伴随着黄斑周围的视锥细胞密度减少、空间排列紊乱。

Ajmal 等^[23]研究了巴基斯坦 2 个 FA 家系的潜在遗传分子机制,在其中一个家系中发现位于最后一个外显子突变缺失 5 个碱基,导致 RDH5 基因开放阅读框的移码

(p.Val305Hisfs * 29),将第305位的缬氨酸替换为组氨酸,终止密码的位置变为第29位,最终使蛋白的C端跨膜结构域缩短;在另一家系中发现新的错义突变253 Met→Arg,该位点在正常人高度保守,突变后导致核心蛋白错误折叠,蛋白与蛋白之间的疏水作用丧失。4例FA患者因RDH5突变位点不同而表现出眼底白点伴或不伴有黄斑萎缩、RPE变性和视杆反应降低的临床症状,显示同一家系内相同突变点出现表型异质性。青少年患者黄斑功能正常,而较年轻患者均出现了黄斑萎缩,提示黄斑变性可能是FA患者一种进行性的并发症。表型异质性是一个不确定因素,突变类型本身不是决定是否出现并发症的唯一因素,仍需要进一步探究基因型-表型之间的关系。

另有研究发现,FA的RDH5基因突变位点c.928delCinsGAAG在日本人群中长期存在。Katagiri等^[27]在22个日本家系的25例FA患者中检测到RDH5基因突变以c.928delCinsGAAG最多见,其中12例患者因c.928delCinsGAAG纯合突变致病,推测是遗传漂变作用的奠基者效应。92%患者的年龄均为40~78岁,67%患者的视锥反应下降,50%患者有黄斑病变。携带该奠基者效应突变的FA患者中,年轻患者的视锥功能和视杆功能尚存;一旦患者的年龄超过40岁,黄斑功能会逐渐丧失,这也是导致该突变位点的表型不稳定的重要因素。Yang等^[28]和Liu等^[29]对中国人群RDH5基因突变导致FA的研究发现,RDH5基因的热点突变c.928delCinsGAAG(310 Leu→GluVal)导致幼龄患者视杆功能尚存、视锥功能正常,其他患者出现了表型异质性。根据人类基因突变数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD)数据显示,该突变位点突变频率高达75%,该变异的编码蛋白第310位非极性亮氨酸突变为极性谷氨酸和非极性缬氨酸,二级结构由 α 螺旋转变为 β 折叠,这使得原来的膜锚定结构无法正常固定在膜上^[30]。

3.2 RDH5突变与视网膜色素变性 研究也发现RDH5编码区的突变与RP相关。一项6代大家系的研究鉴定出了一种新的RDH5突变位点(201 Ser→Phe),该突变改变了内质网腔的催化区域,导致了感光细胞变性或凋亡,临床主要表现为眼底色素沉着、视盘蜡样苍白、外核层厚度减少,进行性夜盲,最终导致视野狭窄和失明^[31-32]。目前国内仅报道过1例RDH5基因突变导致RP。王春霞等^[33]鉴定1个FA与RP共存家系,发现新突变(c.689_690CT>CG)位于第4外显子,发生突变后的CG因失去限制性内切酶的识别位点导致无法被切断,翻译后的结构蛋白丧失了完整的催化结构域,最后导致眼底出现骨细胞样色素沉积,ffERG的a波和b波振幅均显著性下降,且不会随着暗适应时间变化而改善,视锥和视杆功能严重丧失,为典型的RP表现。当RDH5基因突变位点改变酶的催化结构域或活化中心时,将会大大降低酶的活性,这类患者的表型会更加严重。

3.3 RDH5突变与白点状视网膜炎 RPA是一种更为严重的广泛性视网膜变性疾病,主要是视网膜多个白点沉积、小动脉进行性衰减和视野缩小、ffERG严重降低,且不会随着暗适应时间的延长而恢复。RPA是一种罕见的先天性进行型夜盲症,目前RDH5基因突变与RPA的报道较少。最近,Khan等^[34]报道2个近亲家庭中发现了RDH5突变导致RPA。2个家系所有RPA患者的全外显子测序发现位于RDH5第1外显子/内含子边界的一个新

的剪接变异体(c.-33+2dup),该突变点导致第1内含子被保留而改变了第1外显子的开放阅读框序列,影响了N末端膜锚定蛋白片段的功能,最终该蛋白无法介导其他酶的转运。2个家系中7例纯合突变患者均表现出典型的RPA特征,ffERG结果显示视杆反应完全丧失,视锥功能严重减弱;携带1个杂合子的患者眼底也出现少量白点沉积。需重视RDH5突变的RPA患者的表型评估和鉴别诊断,对于症状较轻和体征不明显的携带者也不容忽视。

4 结论和展望

RDH5作为一个关键酶在视觉周期中发挥着重要作用,不仅可以协同其他周期蛋白参与视觉周期中视色素的形成,也促进生成视黄酸进而调控靶细胞的增殖和分化等。RDH5蛋白的跨膜结构域、催化结构域、活化区域等主要功能区域均已发现突变位点,并导致了不同的遗传性视网膜疾病表型。目前研究对RDH5基因突变位点的识别和补充,扩展了遗传性视网膜病变的基因诊断谱系,有助于疾病早期筛查和风险评估等。随着研究的不断深入,有望开发出用于治疗RDH5突变相关遗传性视网膜疾病的基因替代和靶向分子药物,进行精准的生物治疗和靶向治疗,从而控制疾病发展和改善预后,最终达到治愈相关疾病和提高生存质量的目的。

参考文献

- 1 Belyaeva OV, Adams MK, Popov KM, et al. Generation of retinaldehyde for retinoic acid biosynthesis. *Biomolecules* 2019; 10(1): 5
- 2 Kedishvili NY. Retinoic acid synthesis and degradation. *Subcell Biochem* 2016; 81: 127-161
- 3 Wright CB, Redmond TM, Nickerson JM. A history of the classical visual cycle. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 433-448
- 4 Persson B, Kallberg Y. Classification and nomenclature of the superfamily of short-chain dehydrogenases/reductases (SDRs). *Chem Biol Interact* 2013; 202(1-3): 111-115
- 5 Kiser PD, Golczak M, Maeda A, et al. Key enzymes of the retinoid (visual) cycle in vertebrate retina. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821(1): 137-151
- 6 Aamir M, Singh VK, Dubey MK, et al. In silico prediction, characterization, molecular docking, and dynamic studies on fungal sdrs as novel targets for searching potential fungicides against fusarium wilt in tomato. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1038
- 7 Sahu B, Maeda A. Retinol dehydrogenases regulate vitamin a metabolism for visual function. *Nutrients* 2016; 8(11): 746
- 8 Zhang M, Hu P, Napoli JL. Elements in the N-terminal signaling sequence that determine cytosolic topology of short-chain dehydrogenases/reductases. Studies with retinol dehydrogenase type 1 and cis-retinol/androgen dehydrogenase type 1. *J Biol Chem* 2004; 279(49): 51482-51489
- 9 Uppal S, Liu T, Poliakov E, et al. The dual roles of RPE65 S-palmitoylation in membrane association and visual cycle function. *Sci Rep* 2019; 9(1): 5218
- 10 Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, et al. Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with RPE65 leber congenital amaurosis. *Mol Ther* 2018; 26(1): 256-268
- 11 Chen P, Lee TD, Fong HKW. Interaction of 11-cis-retinol dehydrogenase with the chromophore of retinal G protein-coupled receptor opsin. *J Biol Chem* 2001; 276(24): 21098-21104
- 12 Zhang Z, Fong HKW. Coexpression of nonvisual opsin, retinal G protein-coupled receptor, and visual pigments in human and bovine cone photoreceptors. *Mol Vis* 2018; 24: 434-442
- 13 Ward R, Kaylor JJ, Cobice DF, et al. Non-photopic and photopic visual cycles differentially regulate immediate, early and late phases of

- cone photoreceptor-mediated vision. *J Biol Chem* 2020; 295 (19): 6482-6497
- 14 Diaz NM, Morera LP, Tempesti T, *et al.* The visual cycle in the inner retina of chicken and the involvement of retinal G-protein-coupled receptor (RGR). *Mol Neurobiol* 2017; 54(4): 2507-2517
- 15 Zhang J, Choi EH, Tworak A, *et al.* Photic generation of 11-cis-retinal in bovine retinal pigment epithelium. *J Biol Chem* 2019; 294 (50): 19137-19154
- 16 Saari JC, Crabb JW. Focus on molecules: Cellular retinaldehyde-binding protein (CRALBP). *Exp Eye Res* 2005; 81(3): 245-246
- 17 Helbling RE, Bolze CS, Golezak M, *et al.* Cellular retinaldehyde binding protein-different binding modes and micro-solvation patterns for high-affinity 9-cis- and 11-cis-retinal substrates. *J Phys Chem B* 2013; 117(37): 10719-10729
- 18 Nawrot M, West K, Huang J, *et al.* Cellular retinaldehyde-binding protein interacts with ERM-binding phosphoprotein 50 in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(2): 393-401
- 19 Bonilha VL, Bhattacharya SK, West KA, *et al.* Support for a proposed retinoid-processing protein complex in apical retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2004; 79(3): 419-422
- 20 Bonilha VL, Rayborn ME, Bhattacharya SK, *et al.* The retinal pigment epithelium apical microvilli and retinal function. *Adv Exp Med Biol* 2006; 572: 519-524
- 21 Liden M, Eriksson U. Understanding retinol metabolism: structure and function of retinol dehydrogenases. *J Biol Chem* 2006; 281(19): 13001-13004
- 22 Kuehlewein L, Nasser F, Gloeckle N, *et al.* Fundus albipunctatus associated with cone dysfunction. *Retin Cases Brief Rep* 2017; 11 Suppl 1: S73-S76
- 23 Ajmal M, Khan MI, Neveling K, *et al.* Novel mutations in RDH5 cause fundus albipunctatus in two consanguineous pakistani families. *Mol Vis* 2012; 18: 1558-1571
- 24 Sergouniotis PI, Sohn EH, Li Z, *et al.* Phenotypic variability in RDH5 retinopathy (fundus albipunctatus). *Ophthalmology* 2011; 118 (8): 1661-1670
- 25 Sahu B, Sun W, Perusek L, *et al.* Conditional ablation of retinol dehydrogenase 10 in the retinal pigmented epithelium causes delayed dark adaptation in mice. *J Biol Chem* 2015; 290(45): 27239-27247
- 26 Makiyama Y, Ooto S, Hangai M, *et al.* Cone abnormalities in fundus albipunctatus associated with RDH5 mutations assessed using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 558-570. e1-4
- 27 Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, *et al.* RDH5-related fundus albipunctatus in a large japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(3): 53
- 28 Yang G, Liu Z, Xie S, *et al.* Genetic and phenotypic characteristics of four chinese families with fundus albipunctatus. *Sci Rep* 2017; 7: 46285
- 29 Liu X, Liu L, Li H, *et al.* RDH5 retinopathy (fundus albipunctatus) with preserved rod function. *Retina* 2015; 35(3): 582-589
- 30 白周现, 刘宁, 孔祥东. 一个基因突变导致的白点状眼底研究. *国际遗传学杂志* 2018; 41(3): 151-156
- 31 Sultan N, Ali I, Bukhari SA, *et al.* A novel mutation in rdh5 gene causes retinitis pigmentosa in consanguineous pakistani family. *Genes Genomics* 2018; 40(5): 553-559
- 32 Tsang SH, Sharma T. Retinitis pigmentosa (non-syndromic). *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085: 125-130
- 33 王春霞, 孙琦, 于紫燕, 等. 白点状眼底与视网膜色素变性共存的 RDH5 基因诊断. *国际眼科杂志* 2012; 12(2): 326-328
- 34 Khan R, Shabbir RMK, Raza I, *et al.* A founder RDH5 splice site mutation leads to retinitis punctata albescens in two inbred pakistani kindreds. *Ophthalmic Genet* 2020; 41(1): 7-12