

# 回旋状脉络膜视网膜萎缩一家系的新型突变与临床观察

张文华, 但汉东, 李晓丽, 黄子旭, 宋宗明

引用: 张文华, 但汉东, 李晓丽, 等. 回旋状脉络膜视网膜萎缩一家系的新型突变与临床观察. 国际眼科杂志 2022; 22(4): 693-697

基金项目: 河南省立眼科医院基础研究专项(No.20JCZD001); 河南省人民医院 23456 人才工程; 中原科技创新领军人才项目  
作者单位: (450003) 中国河南省郑州市, 河南大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所  
作者简介: 张文华, 河南大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病的临床与基础研究。  
通讯作者: 宋宗明, 毕业于第四军医大学, 博士, 主任医师, 河南省立眼科医院常务副院长, 河南省眼科研究所副所长, 研究方向: 眼底病的临床与基础研究. szmeyes@126.com  
收稿日期: 2021-11-29 修回日期: 2022-03-09

## 摘要

**目的:** 探讨一个回旋状脉络膜视网膜萎缩(GA)中国家系各家庭成员 OAT 基因的致病性突变及临床表现。  
**方法:** 对该家系中的 6 名家庭成员均进行详细的眼科检查, 通过全外显子组测序、生物信息学分析及 Sanger 验证明确基因测序结果及致病性突变。  
**结果:** 先证者因其临床表现及体征诊断为 GA。全外显子组测序结果显示先证者 OAT 基因分别于第 6 外显子和第 10 外显子上发现致病突变 c.722C>T(p.P241L)、c.1186C>T(p.R396X), 该复合杂合性突变在家系中呈现共分离状态。先证者的父亲和哥哥均检出杂合型 p.R396X 致病变异, 母亲检出杂合型 p.P241L 致病变异。除先证者外, 其他家庭成员均无临床症状。  
**结论:** 该家系的先证者为复合杂合性突变, 其中 p.P241L 为首次报道的基因突变类型。这一研究结果扩大了 OAT 基因变异的范围, 有利于在分子基础水平进一步理解 GA 的致病因素。新型突变类型的发现与证实也将有助于为 GA 的临床诊断和基因治疗提供新的依据。  
**关键词:** 回旋状脉络膜视网膜萎缩; 黄斑劈裂; 黄斑水肿; 鸟氨酸转氨酶; 全外显子组测序; 遗传变异  
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.35

## Novel gene mutation and clinical features in a family with gyrate atrophy of choroid and retina

Wen-Hua Zhang, Han-Dong Dan, Xiao-Li Li, Zi-Xu Huang, Zong-Ming Song

**Foundation items:** Basic Research Project of Henan Eye Hospital (No. 20JCZD001); 23456 Talent Project of Henan Provincial People's Hospital; Zhongyuan Science and Technology Innovation Leading Talent Project

Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital; Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

**Correspondence to:** Zong-Ming Song, Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital; Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. szmeyes@126.com

Received: 2021-11-29 Accepted: 2022-03-09

## Abstract

• **AIM:** To investigate the pathogenic mutations of the OAT gene in a Chinese family affected with gyrate atrophy of choroid and retina (GA) and describe their clinical manifestations.  
• **METHODS:** All available family members have underwent detailed ophthalmological examinations. The sequencing results and pathogenic mutations were clarified by whole exome sequencing, bioinformatics analysis and Sanger sequencing.  
• **RESULTS:** Based on the clinical manifestations and symptoms, the proband was diagnosed with GA. A missense mutation of c.722C>T (p.P241L) in exon 6 and a nonsense mutation of c.1186C>T (p.R396X) in exon 10 were identified in the OAT gene of the proband, which was a compound heterozygotic mutation. This compound heterozygous mutation showed co-segregation in the family. The heterozygous pathogenic variant of p.R396X was detected in both the proband's father and elder brother, and the heterozygous pathogenic variant of p.P241L was detected in proband's mother. Except for the proband, no other family members have abnormal clinical manifestations.  
• **CONCLUSION:** The proband of this family is a compound heterozygous mutation, in which p.P241L is the first reported gene mutation type. This result expands the range of OAT gene variation and is conducive to further understanding the pathogenic factors of GA at the molecular basis level. The discovery and confirmation of the novel mutation type will also help to provide a new basis for the clinical diagnosis and gene therapy of GA.  
• **KEYWORDS:** gyrate atrophy of choroid and retina; macular retinoschisis; macular edema; ornithine aminotransferase; whole exome sequencing; genetic variation

**Citation:** Zhang WH, Dan HD, Li XL, *et al.* Novel gene mutation and clinical features in a family with gyrate atrophy of choroid and retina. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(4): 693-697

## 0 引言

回旋状脉络膜视网膜萎缩 (gyrate atrophy of choroid and retina, GA) 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 是由于编码线粒体酶鸟氨酸转氨酶 (ornithine aminotransferase, OAT) 的 OAT 基因 (OMIM 258870) 突变引起的, 该酶是精氨酸和鸟氨酸转化为主要的兴奋性和抑制性神经递质谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸的关键酶。流行病学研究显示, GA 的全球发病率约为 1/1500000<sup>[1]</sup>, 其主要的眼部症状和体征包括夜盲、高度近视、早期白内障形成以及脉络膜视网膜环形萎缩、黄斑病变等, 萎缩性病变具有扇形或花环状边界, 因此称为“回旋状”<sup>[2]</sup>。

OAT 基因定位在常染色体 10q26.13, 全长 22kb<sup>[3-4]</sup>。30 多年前, 第一次在 GA 患者中发现了 OAT 突变<sup>[5]</sup>, OAT 基因在脉络膜视网膜中高度表达, 尤其在视网膜色素上皮层活性最高<sup>[6-7]</sup>。HGMD (Human Gene Mutation Database) 数据库显示该基因存在 68 种不同的致病性突变, 突变基因位点分布在整个基因序列中, 没有明显的突变热点, 大部分突变类型为错义突变, 其次是无义突变和移码变异, 还有剪接变体和一种影响 ATG 起始密码子的突变<sup>[1]</sup>。虽然目前已明确多种变异类型, 但仍有很多致病性突变尚未发现。本研究采用全外显子组测序检测一个中国 GA 家系两代人 (共 6 名家庭成员) 的致病突变, 通过对每名家庭成员进行常规眼科检查及全外显子组测序分析来探究与该家系 GA 相关的致病性变异及分子学病因。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析 2019-06/2021-08 于我院治疗的 GA 患者的临床资料。纳入标准: (1) 明确诊断为 GA, 全外显子组测序分析显示存在 OAT 基因新型致病性变异; (2) 参与本研究的亲属与确诊患者存在血缘关系、能够配合所有检查。排除标准: (1) 合并其他眼部疾病的患者; (2) 接受过内眼手术、受过眼部外伤的患者。所有患者均就诊于河南省立眼科医院, 本研究经医院医学伦理委员会审查通过, 研究内容符合《赫尔辛基宣言》的宗旨, 所有参与者或其监护人均已签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床检查** 对先证者及其相关的家庭成员采集详尽的家族史及临床数据, 进行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜和检眼镜、彩色眼底照相以及频域光学相干层析成像 (SD-OCT) 等眼科检查, 并通过气相色谱质谱联用仪测定外周血液中鸟氨酸的浓度。

**1.2.2 全外显子组测序和生物信息学分析** 抽取该家系中 6 名家庭成员的外周血样本, 每个血液样本约 5mL, 采用 QIAamp DNA Blood Mini Kit (51106) 从全血中提取 DNA, 通过 Qubit 及琼脂糖凝胶电泳测定提取的 DNA 样本含量及质量。应用 Roche SeqCap EZ MedExome Kit 进行目标区域捕获, 使用 Illumina HiSeq X-ten 二代测序仪对富集的文库进行 PE150 测序, 平均测序深度为 100X, 测序后得到 FASTQ 格式的原始数据, 再进行生物信息学分析, 在二代测序检测出的突变位点中进行 Sanger 验证排除假阳性。

**1.2.3 Sanger 验证和共分离分析** 根据变异位点信息在 UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>) 在线工具上查找对应的

基因组序列, 利用 Prime Primer 5 软件设计引物。引物在 PCR 过程中用于扩增样本中包含变异位点的基因片段。将 PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳, 观察条带并判断产物的大小与扩增情况。利用 Axygen 的 AxyPrep PCR Clean up Kit (AP-PCR-250) 对 PCR 产物进行纯化, 通过 Qubit 对回收的 PCR 产物进行定量后再进行第二轮 PCR, 即 Sanger PCR。然后利用 BigDye X Terminator™ Purification Kit (4376486) 对产物进行纯化, 利用 ABI 的 Applied Biosystems® 3730xl DNA Analyzer 进行测序, 最后在 Sanger 测序峰图上找出需要测序的位点, 并判断是否有变异。

## 2 结果

**2.1 临床表现** 该家系中共 6 名家庭成员参与研究。先证者 (Ⅲ:3) 为 6 岁女童, 因自幼视力差, 近 1a 来视力明显下降伴夜盲就诊。既往无特殊病史。否认父母近亲结婚史及家族性遗传学疾病史。患者发育正常, 神经系统未见异常。最佳矫正视力: 右眼 -5.75DS/-2.75DC \* 180 = 0.4; 左眼 -5.50DS/-3.25DC \* 5 = 0.25。眼压: 右眼 14.7mmHg; 左眼 16.2mmHg。裂隙灯显微镜检查双眼前节未见异常, 玻璃体轻度混浊; 眼底检查可见周边部视网膜色素上皮细胞和脉络膜毛细血管萎缩, 视网膜脉络膜萎缩呈铺路石样改变, 病灶边界清楚, 形态不规则, 萎缩病灶之间的视网膜正常 (图 1)。SD-OCT 检查双眼可见视网膜神经上皮囊样改变, 视网膜劈裂且劈裂累及黄斑, 右眼和左眼中心凹厚度分别为 439、483 $\mu$ m (图 2)。外周血鸟氨酸浓度为 360.57 $\mu$ mol/L (参考范围 41 ~ 290 $\mu$ mol/L<sup>[8]</sup>)。先证者的叔叔 (Ⅱ:1)、父亲 (Ⅱ:2)、母亲 (Ⅱ:3)、哥哥 (Ⅲ:1)、姐姐 (Ⅲ:2) 均无任何异常症状或体征。先证者因其临床表现与体征被诊断为 GA。

**2.2 全外显子组测序结果** 全外显子组测序结果显示, 先证者的 OAT 基因存在复合杂合型突变, 在第 6 外显子和第 10 外显子上分别发现错义突变 c.722C>T (p.P241L) 和无义突变 c.1186C>T (p.R396X)。该错义突变导致所编码的氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸。该无义突变使 1 个编码氨基酸的密码子变为终止密码子, 提前终止多肽链的合成, 导致截短蛋白的产生, 从而引起 OAT 基因表达异常。患者的父亲 (Ⅱ:2) 和哥哥 (Ⅲ:1) 均检出杂合型 p.R396X 致病变异, 患者的母亲 (Ⅱ:3) 检出杂合型 p.P241L 致病变异, 其他样本未检出。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异分类标准, p.R396X 为致病变异, p.P241L 为可能致病变异 (表 1)。

**2.3 Sanger 验证与共分离分析** Sanger 验证结果显示, 先证者在变异位点 OAT c.1186C>T 出现的变异类型与其父亲及哥哥一致, 在变异位点 OAT c.722C>T 出现的变异类型与其母亲一致。该家系的 Sanger 验证结果见图 3, 遗传图谱见图 4。通过多种算法预测, 在变异位点 OAT c.722C>T 出现的 p.P241L 错义变异类型是有害的。这两种变异在多人口种族数据库中的可匹配人群不多见, 除上述变异类型外, 不存在可能对患者表型有影响的变异, 以及与患者部分临床表型相关的其它变异。

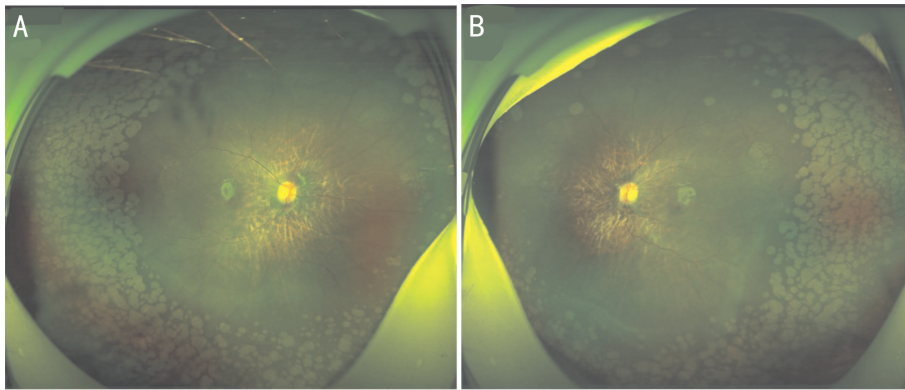


图1 先证者眼底照相结果 可见双眼周边部视网膜呈铺路石样改变,视网膜、脉络膜萎缩,部分萎缩病灶相互融合成片,边缘呈花瓣状,黄斑区可见劈裂。A:右眼;B:左眼。



图2 先证者SD-OCT检查结果 双眼可见神经上皮囊样改变,视网膜劈裂且劈裂累及黄斑,右眼和左眼中心凹厚度分别为439、483μm。A:右眼;B:左眼。

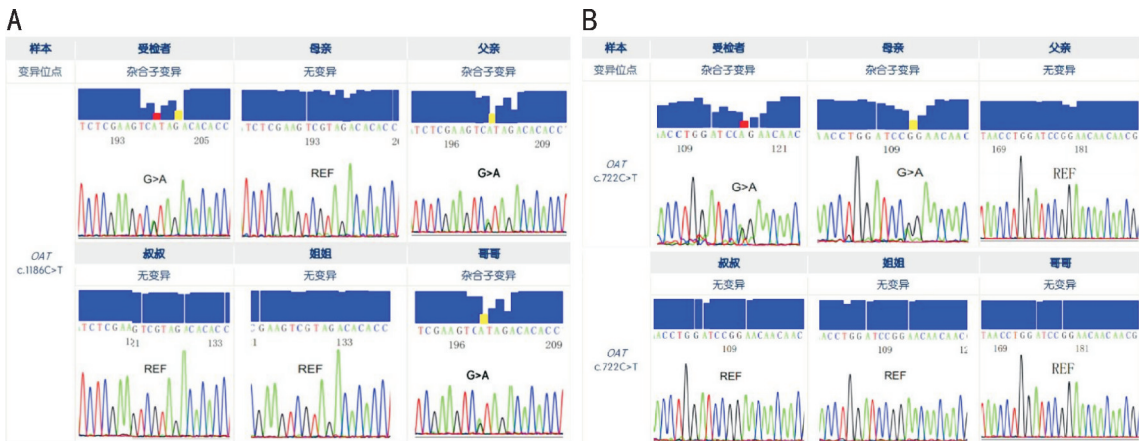


图3 Sanger验证基因测序图谱 A:Sanger验证对6名家庭成员在突变位点 *OAT* c.1186C>T的基因测序图谱显示先证者(Ⅲ:3)与其父亲(Ⅱ:2)、哥哥(Ⅲ:1)均检出杂合型p.R396X致病变异,这种突变类型因碱基G突变为碱基A引起。红色:先证者的突变碱基;黄色:先证者父亲和哥哥的突变碱基。B:Sanger验证对6名家庭成员在突变位点 *OAT* c.722C>T的基因测序图谱显示先证者(Ⅲ:3)和其母亲(Ⅱ:3)检出杂合型p.P241L致病变异,这种突变类型因碱基G突变为碱基A引起。红色:先证者的突变碱基;黄色:先证者母亲的突变碱基。

表1 高度影响患者表型的变异

序号	基因	疾病	遗传方式	位置	变异位点	RS号	MAF	合子类型	变异来源
1	<i>OAT</i>	GA	AR	chr10:126086645	NM_000274.3;exon10;c.1186C>T;p.R396X	rs121965036	0	HET	父亲
2	<i>OAT</i>	GA	AR	chr10:126092416	NM_000274.3;exon6;c.722C>T;p.P241L	rs121965051	0	HET	母亲

注:AR:常染色体隐性遗传;MAF:最小等位基因频率,表示在特定人群中少数(不常见)等位基因发生的频率;HET:杂合子,指1对等位基因中仅1个拷贝发生了突变。

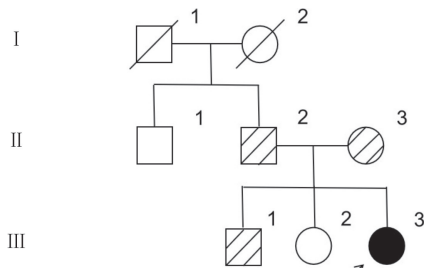


图4 OAT基因突变家系的遗传图谱 先证者为复合杂合性突变,该突变类型在家系中呈完全共分离状态。圆圈:未受影响的女性;方框:未受影响的男性;单斜线符号:未纳入本研究的家庭成员;多斜线符号:检出杂合型的参与者;黑色实心圆圈:先证者。

### 3 讨论

本研究纳入的家系成员中,先证者 OAT 基因的第 6 外显子和第 10 外显子上分别发现错义突变 c.722C>T (p.P241L) 和无义突变 c.1186C>T (p.R396X),这是一种复合杂合型变异,前者为首次报道的变异类型,来源于其母亲,后者来源于其父亲,除先证者以外,其余家庭成员均无异常表现。先证者存在接近-6.00D 的近视和 2.00D 以上的散光,以视力下降和夜盲为主要症状,晶状体目前未见异常,眼底表现出典型的回旋状视网膜脉络膜萎缩灶,暂无其他系统的特殊表现。但因先证者年龄小,暂时无法有效配合视野检查,我们会在随访过程中补充。本研究通过全外显子组测序技术、生物信息学分析、Sanger 验证及共分离分析,明确了导致 GA 的基因突变位点及家系遗传方式。

典型的 GA 本质上是一种眼科疾病,首先会累及周边部视网膜色素上皮,随后由周边部向后极部进行性发展同时伴发渐进性视野缩小,最终导致全脉络膜视网膜病变<sup>[9]</sup>。早期表现为夜盲,青少年时期出现后囊下白内障,最迟在 60 岁时导致失明<sup>[10]</sup>。眼底照相能够直观反映病灶形态。结合眼底荧光素血管造影 (FFA) 有助于 GA 的早期诊断,FFA 所显示的病变范围可以超出眼底检查所见的范围,有利于发现位于赤道部小范围的早期淡黄色病灶<sup>[11]</sup>。此外,视野检查也有助于判断疾病进展的情况,早期视野可无明显改变,后期逐渐出现进行性向心性视野缩小,形成管状视野<sup>[12]</sup>。也有研究报道了发生于骨骼肌、中枢及周围神经系统的眼外表现,然而,在多数情况下,这些系统的表现是亚临床的<sup>[13]</sup>。无脉络膜症 (choroideremia, CHM) 与 GA 有类似的临床表现,CHM 是由于 X 染色体长臂上的 CHM 基因缺失或突变导致的,其男性患者发病较早,通常症状从早期的夜盲症逐渐发展为周边视野缺失,到晚年仅存中心管状视野,最终失明;而女性患者一般为携带者,无临床症状<sup>[14]</sup>。眼底典型表现为早期视网膜色素上皮细胞变性,眼底呈椒盐状,中期病变逐渐从周边视网膜向后极部发展,晚期眼底色素上皮几乎完全被破坏,脉络膜血管消失并萎缩,巩膜外露,仅残留黄斑区一小块边界清楚的脉络膜<sup>[15]</sup>。

OAT 能将精氨酸和鸟氨酸转化为主要的兴奋性和抑制性神经递质谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸,是该途径中的关键

酶。缺乏这种酶会导致血浆和组织中的鸟氨酸水平升高,进而对视网膜产生毒性作用<sup>[8]</sup>。有研究者认为二氢吡咯羧化物 (P5C) 缺乏或肌酸缺乏对视网膜功能的拮抗作用是重要的致病因素<sup>[16]</sup>。P5C 是鸟氨酸与脯氨酸之间的中间产物,由 OAT 和 P5C 合酶合成。生理浓度鸟氨酸对 P5C 合酶有抑制作用,OAT 缺乏会导致鸟氨酸堆积及 P5C 生成减少。因此,在 GA 患者中,形成 P5C 的两条通路均出现障碍,从而导致脯氨酸合成减少或 P5C 调节作用受损,视网膜细胞内因脯氨酸缺乏而引起眼病<sup>[17-18]</sup>。此外,精氨酸在甘氨酸转氨酶作用下合成肌酸,但鸟氨酸是甘氨酸转氨酶的强竞争性抑制剂,所以 GA 患者也会出现肌酸代谢异常进而出现相应的肌肉病变,如 II 型肌纤维萎缩和肌无力<sup>[19]</sup>。GA 患者血清、尿液、脑脊液、房水中的鸟氨酸浓度可以为正常人的 10~20 倍<sup>[20]</sup>,通过限制精氨酸的摄入可以限制鸟氨酸的来源,补充维生素 B6 也是可选择的治疗方法,部分患者经过治疗可将血清鸟氨酸浓度降低到正常水平,从而减缓病情恶化及视力丧失的进度<sup>[21]</sup>。也有部分患者仅存在 GA 眼底表现,但没有血液鸟氨酸浓度的升高<sup>[22]</sup>。本研究中先证者外周血鸟氨酸浓度为 360.57  $\mu\text{mol/L}$ ,高于正常值范围,目前正通过饮食控制精氨酸的摄入,需定期随访。

遗传性眼病不同变异类型的临床表现不尽相同,明确基因型和临床表型之间的关系有利于辅助基因治疗的研究<sup>[23]</sup>。王晓光等<sup>[4]</sup>在 OAT 基因第 4 外显子和第 10 外显子上发现双等位基因突变 c.461G>A (p.R154H) 和 c.1186C>T (p.R396X),该患者除 GA 眼底表现外,存在绿色和蓝色色盲,双眼视野向心性缩小,视网膜电图示视杆细胞和视锥细胞的 a 和 b 波呈熄灭型,同时合并血鸟氨酸浓度的严重升高。Jalali 等<sup>[16]</sup>在 OAT 基因第 5 外显子发现纯合型突变 c.425-1G>A,该患者除 GA 眼底表现外合并有高鸟氨酸血症和中度肌无力。本研究中的先证者年龄尚小,目前处于疾病早期阶段,随着疾病的进展视力是否会进一步下降,是否会出现白内障、色盲或其他症状仍需随访观察。

### 参考文献

- 1 Montioli R, Bellezza I, Desbats MA, et al. Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: Molecular, cellular, and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2021; 1869(1): 140555
- 2 Labiano AT, Arroyo MH. Gyrate atrophy-like phenotype with normal plasma ornithine and low plasma taurine. *GMS Ophthalmol Cases* 2020; 10: Doc04
- 3 Barrett DJ, Bateman JB, Sparkes RS, et al. Chromosomal localization of human ornithine aminotransferase gene sequences to 10q26 and Xp11.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28(7): 1037-1042
- 4 王晓光, 容维宁, 慕瑞, 等. 回旋状脉络膜视网膜萎缩一例. *中华眼科杂志* 2019; 55: 872-874
- 5 Mitchell GA, Brody LC, Looney J, et al. An initiator codon mutation in ornithine-delta-aminotransferase causing gyrate atrophy of the choroid and retina. *J Clin Invest* 1988; 81(2): 630-633
- 6 Shiono T, Hayasaka S, Mizuno K. Partial purification and certain properties of ornithine ketoacid aminotransferases in the ciliary body and iris and the retinal pigment epithelium of the bovine eye. *Exp Eye Res* 1981; 32(4): 475-490
- 7 Hayasaka S, Shiono T, Takaku Y, et al. Ornithine ketoacid

- aminotransferase in the bovine eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980; 19 (12): 1457-1460
- 8 Huang JT, Fu JW, Fu SY, *et al.* Diagnostic value of a combination of next - generation sequencing, chorioretinal imaging and metabolic analysis; lessons from a consanguineous Chinese family with gyrate atrophy of the choroid and retina stemming from a novel OAT variant. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(3): 428-435
- 9 Tanzer F, Firat M, Alagoz M, *et al.* Gyrate atrophy of the choroid and Retina with hyperornithinemia, cystinuria and lysinuria responsive to vitamin B6. *BMJ Case Rep* 2011; 2011; bcr0720103200
- 10 Kaiser - Kupfer MI, Ludwig IH, de Monasterio FM, *et al.* Gyrate atrophy of the choroid and retina. early findings. *Ophthalmology* 1985; 92 (3): 394-401
- 11 Kaiser - Kupfer MI, Caruso RC, Valle D, *et al.* Use of an arginine - restricted diet to slow progression of visual loss in patients with gyrate atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(7): 982-984
- 12 Katagiri S, Gekka T, Hayashi T, *et al.* OAT mutations and clinical features in two Japanese brothers with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 2014; 128(2): 137-148
- 13 Kaiser - Kupfer MI, Kuwabara T, Askanas V, *et al.* Systemic manifestations of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88(4): 302-306
- 14 Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, *et al.* Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(6): 658-662
- 15 Flannery JC, Bird AC, Farber DB, *et al.* A histopathologic study of a choroideremia carrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(2): 229-236
- 16 Jalali H, Najafi M, Khoshaeen A, *et al.* First report of c.425-1G>A mutation in ornithine aminotransferase gene causing gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31 (5): NP23-NP26
- 17 Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Inborn errors of metabolism; gyrate atrophy. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085: 183-185
- 18 Parameswarappa DC, Agarwal K. Bilateral macular hole in gyrate atrophy: a rare association. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(4): 652
- 19 Valtonen M, Nääntö-Salonen K, Jääskeläinen S, *et al.* Central nervous system involvement in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinaemia. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(8): 855-866
- 20 Magliyah M, Alsalamah AK, Alotaibi M, *et al.* A novel c.980C>G variant in OAT results in identifiable gyrate atrophy phenotype associated with retinal detachment in a young female. *Ophthalmic Genet* 2021; 42 (2): 204-208
- 21 Casalino G, Pierro L, Manitto MP, *et al.* Resolution of cystoid macular edema following arginine - restricted diet and vitamin B6 supplementation in a case of gyrate atrophy. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018; 22(4): 321-323
- 22 Bhakhri R, Ridder WH. Gyrate atrophy - like phenotype: normal plasma ornithine and retinal crystals. *Optom Vis Sci* 2016; 93 (9): 1173-1180
- 23 任英华, 盛迅伦, 贾沁, 等. 视网膜色素变性和视锥-视杆细胞营养不良患者基因突变频谱分析. *国际眼科杂志* 2021; 21 (10): 1803-1807