

家族性渗出性玻璃体视网膜病变研究进展

马雪云, 沈吟, 邢怡桥

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 马雪云, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体与视网膜疾病。

通讯作者: 邢怡桥, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障与玻璃体视网膜疾病. yiqiao_xing57@whu.edu.cn

收稿日期: 2017-08-29 修回日期: 2017-10-29

Research advances in familial exudative vitreoretinopathy

Xue-Yun Ma, Yin Shen, Yi-Qiao Xing

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yi-Qiao Xing. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yiqiao_xing57@whu.edu.cn

Received: 2017-08-29 Accepted: 2017-10-29

Abstract

• Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a hereditary disease associated with abnormal angiogenesis in the pediatric period. The most prominent finding of the disease is avascularity in the peripheral retina. Whereas, the phenotypic features are variable. In some minor cases, missed diagnosis would happened due to asymptom, while, in severe FEVR, neovascularization, retinal exudation, retinal folds, macular heterotopy and retinal detachment may occur and give rise to extremely poor vision or even blindness. Mutations in the FZD4, LRP5, NDP, TSPAN12, ZNF408, and KIF11 genes have been reported to contribute to FEVR with X-linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive inheritance manners. We have summarized aspects of pathogenesis, clinical features and classification, mutations genes as well as diagnosis and treatment of FEVR in this review.

• KEYWORDS: familial exudative vitreoretinopathy; clinical classification; genes mutation; vitreoretinopathy

Citation: Ma XY, Shen Y, Xing YQ. Research advances in familial exudative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(12):2270-2273

摘要

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)是一种罕见的先天性视网膜血管发育异常性疾病,主要表现为周边部视网膜无血管灌注

区。其临床表现多样,轻者可无明显症状而漏诊;中重度者视力极差或失明,可表现为视网膜周边无灌注区伴新生血管形成,视网膜渗出,镰状皱褶,黄斑异位和视网膜脱离等。已发现 FEVR 相关的突变基因包括 FZD4、LRP5、NDP、TSPAN12、ZNF408 和 KIF11 基因,涉及常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁遗传等多种遗传方式。本文就该病的发病机制、临床特点和分期、致病基因研究进展和鉴别诊断与治疗等方面进行综述。

关键词: 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 临床分期; 基因突变; 玻璃体视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.19

引用: 马雪云, 沈吟, 邢怡桥. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(12):2270-2273

0 引言

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)是由 Criswick 等^[1]在 1969 年首先报道的。这是一种罕见的视网膜血管发育异常性疾病,主要影响视网膜的血管生成,导致周边视网膜血管的发育和分化不良。已发现 FEVR 相关的突变基因包括 FZD4、LRP5、NDP、TSPAN12、ZNF408 和 KIF11 基因,涉及多种遗传方式。FEVR 患者的临床表型变异很大,轻者无明显临床症状;中重度者视力极差,且多伴视网膜新生血管形成,视网膜皱褶、黄斑异位和视网膜脱离和/或伴发眼部继发性病变。在同一突变家系中,子代与亲代间临床表型也可相差甚远^[2]。此外,对于同一个体而言,双眼临床病变程度也多不相同,可能一只眼睛表现为完全性视网膜脱离,而另一只眼无明显临床症状。

1 FEVR 的发病机制

视网膜的血管形成开始于妊娠 18wk, 约在 38~40wk 完成。在 15wk 左右的时候,梭形的中胚层血管前体细胞从视盘进入发育中的视网膜^[3]。在此之前,神经外胚层的星形胶质细胞从视神经进入视网膜,并向周边迁移,为视网膜初级(内)血管丛的生长提供一个框架^[3]。星形胶质细胞通过释放 VEGF-A 来应对视网膜发育过程中的缺氧,促进内皮细胞的生长和分化^[4]。视网膜初级(内)血管丛在神经纤维层和神经节细胞层之间形成,并在妊娠 25~26wk 完成^[5]。此后,细胞外 VEGF-A 的刺激促进血管生成素释放,从而导致了更深层视网膜血管丛的形成。这些血管沿着 Müller 细胞迁移,并在黄斑内核层的内外边缘形成两个平行的血管层^[6]。第四层毛细血管丛出现在较厚的神经纤维层周围,围绕着视盘和初级血管弓。这些视乳头周围的毛细血管丛呈放射状排列,与神经纤维层平行,且几乎没有吻合支。

在敲除 4 个已知的 FEVR 基因(NDP/FZD4/LRP5/TSPAN12)的小鼠模型中,发现视网膜深层血管丛的生成

受影响^[7-8]。这表明,FEVR可能是一种血管生成紊乱性疾病,主要影响深层和周边部视网膜中的次级毛细血管丛发育。

2 FEVR的分期

Laqua^[9]在1980年提出FEVR的3期分法。1期:患者无明显症状,眼底检查可见视网膜周边部存在无血管灌注区,但未见明显的新生血管。2期:视网膜周边无血管区出现新生的纤维血管,异常的牵拉导致黄斑异位,可伴有渗出。3期:患者视力下降严重,甚至失明,可见视网膜脱离,甚至继发眼前段改变。Pendergast等^[10]在1998年提出了更为详细的5期分法。1期:视网膜周边存在无血管灌注区,但未见明显的视网膜新生血管;2期:视网膜无灌注区可见新生血管,且新生血管增殖明显;2A:不伴视网膜渗出;2B:伴有视网膜渗出;3期:除黄斑以外的部分视网膜脱离;3A:视网膜渗出为主;3B:视网膜牵拉为主;4期:黄斑部受累的部分视网膜脱离;4A:视网膜渗出为主;4B:视网膜牵拉为主;5期:全视网膜脱离;5A:开放型漏斗;5B:闭合型漏斗。Kashani等^[11]在2014年根据以上分期,进行修改得到新的5期分期法。1期:视网膜周边存在无血管灌注区,或伴有视网膜内的异常新生血管;1A:不伴视网膜渗出;1B:伴有视网膜渗出;2期:视网膜周边无灌注区可见视网膜外的新生血管;2A:不伴视网膜渗出;2B:伴有视网膜渗出;3期:除黄斑以外的部分视网膜脱离;3A:不伴视网膜渗出;3B:伴有视网膜渗出;4期:黄斑部受累的部分视网膜脱离;4A:不伴视网膜渗出;4B:伴有视网膜渗出;5期:全视网膜脱离;5A:开放型漏斗;5B:闭合型漏斗。

3 FEVR致病基因

3.1 卷曲蛋白4 Criswick等^[1]首次在两个不同的家系描述了FEVR的存在,而在1992年,Li等^[12]对两个携带常染色体显性遗传家系分析时,将该基因首次定位于11q13-q23区域上。之后Robitaille等^[13]认定其为1.55Mb的区域,并证实卷曲蛋白4(FZD4)是FEVR的致病基因。此后,许多研究也发现,FZD4突变也存在于隐性遗传模式的FEVR家系中^[2,14]。FZD4基因定位于11q14.2,编码七跨膜受体蛋白Frizzled4,该蛋白胞外区为高度保守的半胱氨酸富集区(cysteine-rich domain,CRD),具有与Wnt配体特异性结合能力。Wnt信号通路参与人胚胎发育和组织细胞的增殖调节,并在视网膜血管生成中起到重要作用^[15]。2004年Xu等^[16]发现,Norrin能与细胞膜上的Frizzled4特异性结合,并在共受体LRP5或LRP6存在时,活化 β -catenin信号通路。然而Norrin并非Wnt的一员,故有研究猜想Norrin/Frizzled4信号通路是Wnt通路的变异,并参与调控视网膜毛细血管的发育^[17]。

3.2 低密度脂蛋白受体相关蛋白5 Toomes等^[2]在一显性遗传的FEVR家系中未发现低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LRP5)基因突变,然而在其附近发现了LRP5基因突变。其后,许多研究都发现了FEVR家系中LRP5突变^[18-19]。LRP5基因定位于人染色体11q13.4,全长136.6kb^[20]。编码的LRP5跨膜蛋白能与FZD4基因编码的Frizzled4蛋白形成共受体复合物,参与活化Wnt- β -catenin信号通路。在LRP5基因敲除的小鼠模型中,发现视网膜血管发育迟缓^[21]。LRP5基因突变最初是在患有隐性遗传的骨质疏松症-假性神经胶质瘤(osteoporosis pseudoglioma,OPPG)的患者中发现^[22],现认为该病与

FEVR是同一种疾病。该病的典型特征是儿童骨质疏松和FEVR的眼部表现。主要致病机制可能由于LRP5基因不仅参与视网膜血管发育,还在肠嗜铬样细胞中通过抑制血清素的合成来促进成骨细胞和骨形成中起到作用,导致了大多数OPPG患者有严重的双侧视网膜发育不良或先天性盲,同时伴有骨密度明显减低,进而致患儿在受到轻微创伤后就可出现骨折表现^[23]。

3.3 病性假性神经胶质瘤 Norrie等在1927年首次在X连锁隐性遗传家系中发现了一种“视网膜先天性假瘤”。Warburg^[24]之后将这种视网膜假瘤伴有进展性耳聋和智力缺陷的疾病命名为“Norrie病”。最终在X染色体Xp11.4区域发现了该病的突变基因病性假性神经胶质瘤(NDP)^[25]。NDP基因编码的Norrin蛋白包含一个半胱氨酸结合域。该区域与FZD4编码的Frizzled4的CRD区相互结合,形成配体-受体复合物,从而激活Wnt信号通路。当该NDP基因突变时,Wnt- β -catenin通路活化受阻。Norrie病是一种由NDP基因突变导致的X连锁的视网膜发育异常性遗传病,女性患者很罕见。典型的眼部特征为:透镜上看到闪光的白色隆起肿块,类似于“假瘤”性病变。视网膜血管发育异常,导致患者出生时视力极低或无视力。有30%~50%患者伴有智力发育迟缓,同时大部分患者伴有幼年期进展性耳聋。NDP基因突变不仅与Norrie病和X连锁FEVR相关,还与永存胎儿血管、Coats病和早产儿视网膜病变相关^[26-29]。

3.4 四跨膜蛋白12 在2010年,两个不同的实验组先后发现了四跨膜蛋白12(TSPAN12)突变也会导致常染色体显性或隐性遗传的FEVR发生^[30-31]。TSPAN12基因定位于人染色体7q31.31。研究发现,TSPAN12作为NDP-LRP5-FZD4复合信号肽的一部分,也参与Norrin- β -catenin信号通路。Lai等^[32]也报道TSPAN12作为NDP受体复合物的一个重要组成部分,通过胞外循环与FZD4和NDP相互作用,增强了NDP对FZD4配体的选择性。FEVR中TSPAN12发生突变,会阻断TSPAN12进入NDP受体复合物。

3.5 锌指蛋白408 Collin等^[33]在三个显性遗传的FEVR家系中发现锌指蛋白408(ZNF408)基因突变。其定位于人染色体11p11.2。研究发现,在猴细胞中ZNF408基因突变,将会导致蛋白表达异常。同时在斑马鱼视网膜血管形成模型中发现^[33],ZNF408基因缺失时会导致视网膜血管的异常分化,说明ZNF408基因对视网膜血管形成有影响。

3.6 驱动蛋白11 2012年Ostergaard等^[34]发现驱动蛋白11(KIF11)突变与小头畸形、光感受器纤毛病、淋巴水肿和智力发育迟缓(MLCRD)发生有关。2014年Robitaille等^[35]发现FEVR与MLCRD存在表型重叠,并在FEVR先证者中发现了KIF11基因突变。KIF11定位于人染色体10q24.1,全长6216kb。KIF11属于驱动蛋白家族一员,而驱动蛋白与恶性肿瘤和新生血管的形成相关。故KIF11基因突变可能影响视网膜血管形成,从而导致FEVR发生。

以往的研究显示,FEVR中约35%~50%的患者与以上6种基因突变相关^[36-37]。而Rao等^[38]在31个中国FEVR患者中发现,以上6种突变发生率为38.7%(12/31),其中以LRP5基因型突变(16.1%,5/31)最多,其次为NDP突变(9.7%,3/31),FZD4突变(6.5%,

2/31), TSPAN12 突变(3.2%, 1/31), KIF11 突变(3.2%, 1/31)。而贾力蕴等^[39]报道显示, FZD4 在中国 FEVR 家系中突变率为 29.4% (15/51), 与其他人种相似。这些基因中除了 NDP 基因突变是 X 连锁遗传相关, 其余 5 种基因突变均为常染色体突变模式。虽然许多研究都认为突变基因型与临床表型间无直接关系, 但 Rao 等发现, LRP5 基因突变的患者表型更为广泛, 从无临床症状到完全性视网膜脱离的患者均存在; 而 NDP 基因突变的患者临床表型则更严重。此外他们发现组织的氧摄取可能会导致 FEVR 的恶化。而贾力蕴等^[39]也认为, 携带 2 种不同的 FZD4 基因突变的家系患者, 要较仅携带 1 个突变位点的患者临床表型更为严重。

4 其他与 FEVR 类似的玻璃体视网膜疾病

4.1 Coats 病 Coats 病 (Coats' disease) 又称为外层渗出性视网膜病变, 主要疾病特点为视网膜毛细血管扩张, 伴视网膜下脂质渗出, 可致渗出性视网膜脱离。多为散发, 95% 的患者为单眼发病, 且年轻男性多发^[40]。青少年患病的临床表现往往重于成人, 且预后较差。病变血管出现明显异常, 动静脉均可受累, 尤以小动脉为明显。病变主要发生在血管的第二或第三级分支, 血管扩张迂曲, 可见囊样、梭形或串珠状的血管瘤形成, 并可伴有新生血管或血管间交通支。晚期大量渗出可引起视网膜脱离。Coats 病的病因尚不明确, 但有研究报道, Norrie 病患者的母亲患有 Coats 病, 且两患者均发现了 NDP 基因突变, 猜测可能与体细胞 NDP 基因突变有关^[27]。

4.2 永存胎儿血管 永存胎儿血管 (persistent fetal vasculature, PFV) 是一种由于胚胎期原始玻璃体和玻璃体血管未正常退化而导致的先天性疾病。通常多为散发, 无性别偏好, 多为单眼发病^[41]。一些患者无明显的临床症状, 但大多数患者临床表现严重, 可有眼内出血、晶状体后的纤维血管团块牵拉性视网膜脱离、眼球萎缩等, 且可并发白内障、继发性青光眼等。Robitaille 等^[42]发现 FZD4 基因突变可能会导致与 PFV 相似的临床表现, 说明 PFV 和 FEVR 表型中有重叠。Prasov 等^[43]发现 ATOH7 纯合突变会导致 PFV 的发生。

4.3 色素失调症 色素失调症 (incontinentia pigmenti, IP) 也称为 Bloch-Sulzberger 病, 主要见于女性, 是一种 X 连锁显性遗传病。有特征性皮肤改变, 1/3 的病例有与 FEVR 相似的眼部病变^[44], 主要由神经外胚层发育不良导致。临床表现除了皮损和眼病表现外, 还可伴有牙齿和指甲畸形、秃发、神经系统异常 (发育迟缓、癫痫)。大多数患者出生时即有典型的皮肤水泡疹, 主要位于躯干和四肢。在出生后头几个月转变为疣状皮损, 随后产生色素沉着。数年内, 又表现为色素减退。这种突变对于宫腔内的男性胎儿是致命的, 故临床多见女性患者。现证实该病主要由位于 X 染色体的 Xq11 (IP1) 和 Xq28 (IP2)^[45] 突变引起, 其主要编码 IKBKG 基因。IKBKG 基因突变会导致 NF- κ B 水平下调, 并使得其在炎症因子存在条件下抑制细胞凋亡的作用受到抑制。

4.4 早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是发生在小胎龄、低体质量、不规范吸氧的早产儿中的血管增殖性视网膜病变。ROP 的主要病理特征是未血管化的视网膜发生新生血管增生, 纤维膜形成, 牵拉引起视网膜脱离。尽管环境因素在 ROP 的发生中起主要决定作用, 但越来越多的证据表明, 个体的遗传

背景也可能起到一定的作用^[46]。因为 ROP 与 FEVR 有相似的临床表型, 使得 FEVR 突变基因在 ROP 中成为有利的候选基因。也有研究在 ROP 患者中发现了 NDP、FZD4 和 LRP5 基因突变^[47-48]。除了严格规范地用氧, 对早产儿进行早期筛查和发现病变后早期治疗外, 相关的基因检测可能对该病的提前预防与诊断有一定的价值。

5 FEVR 的治疗

针对婴幼儿型 FEVR, 传统观点认为, 新生血管一旦出现即可采用氩激光光凝治疗。 ≤ 3 岁且 ≥ 2 期的患儿, 不赞成伴有渗出时才治疗, 而应尽早采用激光光凝。 > 3 岁且 $\leq 2A$ 期的病变, 需要密切随访观察; 2B 期伴有渗出或伴发新生血管时, 采用激光光凝治疗^[49]。赵培泉等^[50]以往的研究也发现, 激光光凝能有效地控制 FEVR 的病情发展。

在 FEVR 合并孔源性视网膜脱离的研究中, 何广辉等^[51]报道, 4A 期以下的 FEVR 合并 C3 级以下增殖性玻璃体视网膜病变时, 巩膜扣带术复位率高, 手术次数少, 术后视力恢复较好。4B 期及以上的 FEVR, 伴 C3 级及以上的增殖性玻璃体视网膜病变时, 玻璃体切割手术能使视网膜更好复位, 但需手术次数也可能增加, 且视力预后较差。Yamane 等^[52]和王熙娟等^[53]研究中均发现, 针对 FEVR 的手术方式选择, 不仅要根据 FEVR 的病变分期, 还要结合增生膜的严重程度和累及范围, 有针对性地进行选择。他们认为, 当增生膜仅累及 < 2 个象限的视网膜周边部时, 可行巩膜扣带术; 若增生膜累及视网膜后极部或 ≥ 2 个象限时, 则要考虑玻璃体切割术。

综上所述, FEVR 虽然人群发病率较低, 但对儿童的视力危害却极大。虽已经发现了几种与 FEVR 相关的遗传基因突变, 但仍有近一半的患者致病基因变异未明确。此外, FEVR 的临床表型相差甚远, 也没有特异的基因-表型相关性。因此, 如何更好地进行遗传咨询和诊断, 预防 FEVR 的发生发展, 仍然任重道远。

参考文献

- 1 Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969;68(4):578-594
- 2 Toomes C, Bottomley HM, Scott S, et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2083-2090
- 3 Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1217-1228
- 4 Dorrell MI, Aguilar E, Friedlander M. Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(11):3500-3510
- 5 Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Ret Eye Res* 2001;20(6):799-821
- 6 Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis* 2007;10(2):77-88
- 7 Xia CH, Liu H, Cheung D, et al. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LRP5 mutations. *Hum Mol Genet* 2008;17(11):1605-1612
- 8 Junge HJ, Yang S, Burton JB, et al. TSPAN12 Regulates Retinal Vascular Development by Promoting Norrin - but Not Wnt - Induced FZD4/beta-Catenin Signaling. *Cell* 2009;139(2):299-311
- 9 Laqua H. Familial exudative vitreoretinopathy. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980;213(2):121-133
- 10 Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology* 1998; 105(6):1015-1023

- 11 Kashani AH, Brown KT, Chang E, *et al.* Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(11):2220-2227
- 12 Li Y, Muller B, Fuhrmann C, *et al.* The autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy locus maps on 11q and is closely linked to D11S533. *Am J Hum Genet* 1992;51(4):749-754
- 13 Robitaille J, MacDonald MLE, Kaykas A, *et al.* Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 2002;32(2):326-330
- 14 Omoto S, Hayashi T, Kitahara K, *et al.* Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with FZD4 mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet* 2004;25(2):81-90
- 15 Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye* 2014;29(1):1-14
- 16 Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, *et al.* Vascular development in the retina and inner ear: Control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell* 2004;116(6):883-895
- 17 Ye X, Wang Y, Cahill H, *et al.* Norrin, Frizzled-4, and Lrp5 Signaling in Endothelial Cells Controls a Genetic Program for Retinal Vasculature. *Cell* 2009;139(2):285-298
- 18 Jiao X, Venutrto V, Trese MT, *et al.* Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):878-884
- 19 刘玉庆,朱雄,李妹锦,等.家族性渗出性玻璃体视网膜病变患者LRP5基因突变研究. *遗传* 2017;39(3):241-249
- 20 杜洋,苏冠方.家族性渗出性玻璃体视网膜病变致病基因研究进展. *眼科新进展* 2015;35(9):887-890,895
- 21 Wang Z, Liu CH, Sun Y, *et al.* Pharmacologic Activation of Wnt Signaling by Lithium Normalizes Retinal Vasculature in a Murine Model of Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2016;186(10):2588-2600
- 22 Gong Y, Slee RB, Fukai N, *et al.* LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107(4):513-523
- 23 Streeten EA, McBride D, Puffenberger E, *et al.* Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Description of 9 new cases and beneficial response to bisphosphonates. *Bone* 2008;43(3):584-590
- 24 Warburg M. Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966;Suppl 89:1-47
- 25 Berger W, Meindl A, van de Pol TJ, *et al.* Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nat Genet* 1992;1:199-203
- 26 Aponte EP, Pulido JS, Ellison JW, *et al.* A novel NDP mutation in an infant with unilateral persistent fetal vasculature and retinal vasculopathy. *Ophthalmic Genet* 2009;30(2):99-102
- 27 Black GCM, Perveen R, Bonshek R, *et al.* Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: A role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 1999;8(11):2031-2035
- 28 Wu WC, Dresner K, Trese M, *et al.* Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol* 2007;125(2):225-230
- 29 张勤,张琦,赵培泉. NDP基因相关视网膜病变研究. *临床儿科杂志* 2013;31(5):481-483
- 30 Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A, *et al.* Next-Generation Sequencing of a 40 Mb Linkage Interval Reveals TSPAN12 Mutations in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):240-247
- 31 Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, *et al.* Mutations in TSPAN12 Cause Autosomal-Dominant Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):248-253
- 32 Lai MB, Zhang C, Shi J, *et al.* TSPAN12 Is a Norrin Co-receptor that Amplifies Frizzled4 Ligand Selectivity and Signaling. *Cell Rep* 2017;19(13):2809-2822
- 33 Collin RWJ, Nikopoulos K, Dona M, *et al.* ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(24):9856-9861
- 34 Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, *et al.* Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):356-362
- 35 Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, *et al.* Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by KIF11 mutations. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1393-1399
- 36 Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, *et al.* Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1937-1946
- 37 Seo SH, Yu YS, Park SW, *et al.* Molecular characterization of FZD4, LRP5, and TSPAN12 in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5143-5151
- 38 Rao FQ, Cai XB, Cheng FF, *et al.* Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 Genes Account for 38.7% of Chinese Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2623-2629
- 39 贾力蕴,张风,黎晓新. FZD4基因与家族性渗出性玻璃体视网膜病变关系的研究. *眼科* 2013;22(4):224-229
- 40 Shields JA, Shields CL, Honavar SG, *et al.* Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: The 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am Ophthalmol* 2001;131(5):561-571
- 41 Haddad R, Font RL, Reeser F. Persistent hyperplastic primary vitreous. A clinicopathologic study of 62 cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1978;23(2):123-134
- 42 Robitaille JM, Wallace K, Zheng B, *et al.* Phenotypic overlap of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) with persistent fetal vasculature (PFV) caused by FZD4 mutations in two distinct pedigrees. *Ophthalmic Genet* 2009;30(1):23-30
- 43 Prasov L, Masud T, Khaliq S, *et al.* ATOH7 mutations cause autosomal recessive persistent hyperplasia of the primary vitreous. *Hum Mol Genet* 2012;21(16):3681-3694
- 44 Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: A series and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006;23(6):523-527
- 45 Smahi A, Courtois G, Vabres P, *et al.* Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000;405(6785):466-472
- 46 Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, *et al.* Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2009;65(2):193-197
- 47 Ells A, Guernsey DL, Wallace K, *et al.* Severe retinopathy of prematurity associated with FZD4 mutations. *Ophthalmic Genet* 2010;31(1):37-43
- 48 Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, *et al.* Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2013;19(19):476-485
- 49 Ferrone PJ, Awner S. *Proliferative Retinopathies in Children*. Berlin: Springer 2011:351-360
- 50 赵培泉,虞瑛青,单海冬,等.家族性渗出性玻璃体视网膜病变治疗观察. *中华眼底病杂志* 2006;22(5):302-304
- 51 何广辉,陈松,王健,等.巩膜扣带手术和玻璃体切割手术治疗不同分期家族性渗出性玻璃体视网膜病变合并孔源性视网膜脱离的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(5):510-513
- 52 Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, *et al.* Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):1049-1055
- 53 王熙娟,梁建宏,尹虹,等.巩膜扣带手术和玻璃体切割手术治疗家族性渗出性玻璃体视网膜病变疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(1):36-39