

施奈德结晶状角膜营养不良的分子基础与临床研究进展

陶俊峰¹, 黄玉迪², 张军林², 苏振宏¹, 解举民¹

引用:陶俊峰,黄玉迪,张军林,等.施奈德结晶状角膜营养不良的分子基础与临床研究进展.国际眼科杂志 2020;20(5):818-821

作者单位:¹(435003)中国湖北省黄石市,湖北理工学院医学院生化与分子教研室;²(430415)中国湖北省武汉市,武汉生物工程学院药学院

作者简介:陶俊峰,本科,中级实验员,研究方向:眼科疾病的分子信息挖掘。

通讯作者:解举民,毕业于中国科学院武汉病毒研究所,博士,实验中心主任,讲师,研究方向:SCCD致病基因 UBIAD1 的功能研究. xiejm922@163.com

收稿日期:2019-08-30 修回日期:2020-03-31

摘要

施奈德结晶状角膜营养不良(SCCD)是一种稀有的常染色体显性遗传病,其发病部位在眼角膜,伴有结晶状沉淀,双眼发病,家族遗传性,男女患病几率均等。临床研究揭示角膜结晶状混浊化成因是胆固醇、磷脂等脂质在角膜上皮和基质中异常积累。SCCD的发生与UBIAD1基因突变后脂质代谢异常有关,但是致病的分子机制未知。本文综述了SCCD的发现发展历史、发病分子基础与临床研究,为SCCD的诊疗以及致病分子机制的阐明提供参考。

关键词:施奈德结晶状角膜营养不良;UBIAD1;临床研究
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.16

Research progress of Schnyder crystalline corneal dystrophy in molecular basis and clinic

Jun-Feng Tao¹, Yu-Di Huang², Jun-Lin Zhang², Zhen-Hong Su¹, Ju-Min Xie¹

¹Department of Biochemical and Molecular Research, Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, Hubei Province, China; ²School of Pharmacy, Wuhan University of Biological Engineering, Wuhan 430415, Hubei Province, China

Correspondence to: Ju-Min Xie. Department of Biochemical and Molecular Research, Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, Hubei Province, China. xiejm922@163.com

Received:2019-08-30 Accepted:2020-03-31

Abstract

• Schnyder crystalline corneal dystrophy (SCCD) is a rare autosomal dominant genetic disorder that occurs in bilateral corneas and is associated with crystalline opacification. SCCD is an inherited eye disease and

distributes equally in both man and woman. Clinical research revealed that corneal crystalline turbidity resulted from the abnormal accumulation of cholesterol, phospholipid and other lipids in the corneal epithelium and stroma. The occurrence of SCCD is related to abnormal lipid metabolism caused by UBIAD1 mutation, but the molecular basis of the disease is unknown. This paper reviews the discovery and developmental history of SCCD, the molecular basis of SCCD and its clinical research, which provides guidance for the diagnosis and treatment of SCCD and the elucidation of pathogenic molecular mechanism.

• KEYWORDS: Schnyder crystalline corneal dystrophy; UBIAD1; clinical research

Citation:Tao JF, Huang YD, Zhang JL, et al. Research progress of Schnyder crystalline corneal dystrophy in molecular basis and clinic. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(5):818-821

0 引言

施奈德结晶状角膜营养不良(Schnyder crystalline corneal dystrophy, SCCD; mendelian inheritance in man 121800, MIM 121800)是一种稀有的常染色体显性遗传病。发病部位在眼部且多为双眼发病。该病最早由法国眼科医师 van Went 和 Wibaut 于 1924 年报道,他们在一个家族中发现 8 例患者,患者双眼均表现出角膜混浊^[1]。瑞士眼科医生 Schnyder 于 1927 年、1929 年与 1939 年先后阐明本病的临床表现与遗传特性,故此病被称为 SCCD^[2-3]。Gillespie 和 Covelli 1963 年报道了 1 例黑人女性患者,该患者具有典型的 SCCD 症状,患者父亲、兄长和妹妹同时患有此病,生化检测发现他们均患有高胆固醇血症^[3]。有关 SCCD 疾病的文献,前期主要为病例报道,以及血液生化检测指标,血脂、磷脂及胆固醇含量等。20 世纪 50 年代后,随着分子生物学的发展,检测手段的不断更新,SCCD 的临床表现被逐步阐明,该疾病的成因为角膜中脂质异常积累,具体致病分子机制尚不明确。本文系统、全面的综述了 SCCD 疾病的发现与发展历史,SCCD 致病分子基础与临床研究。

1 SCCD 的发现与发展

Riegel (1933 年), Cavara (1940 年), Verry (1947 年), Sysi (1950 年), Malbran, Paunessa 和 Vidal (1953 年), Glees (1957 年)^[4], Laurent (1964 年), Bisson (1966 年), Winkelman (1968 年)等分别报道了 SCCD 病例^[5]。1968 年, Bron 等^[6]眼科医生报道了 1 例新发现的 SCCD 患者,患者家系第二代中兄妹二人均患有该眼病,先证者为哥哥。Bron 团队跟踪监测 3a 发现该家族中 SCCD 患者同时伴有高脂蛋白血症,同时对患者进行了细致的检测,发现患者尿液指标正常,但是血检发现患者的胆固醇、甘油三酯和磷脂水平明显高于正常人,在不同的时间内多次检

测该家系中患者,结果一致,对 SCCD 患者的临床表现做了详细的记录,比如结晶状沉淀在角膜的位置、大小、形状、视力水平等,同时他们也综述了从 1924 年发现该病始到 1972 年的所有 SCCD 病例,并附有大部分患者的个人信息与血脂检测结果,他们推测 SCCD 疾病的发生与血脂异常相关^[6]。Michaels^[7]于 1974 年报道了 1 例 SCCD 患者,患者 20a 间眼角膜由斑点状发展成为圆环状针状结晶沉淀,但是该患者的血脂未见异常。Thiel 等^[8]在 IIa 型常染色体显性高脂蛋白血症家系中,发现了 1 例 19 岁男性患者同时患有 SCCD 疾病,而且从 1964 年~1976 年间角膜逐渐混浊化。Burns 等^[9]运用¹⁴C 标记的胆固醇示踪,发现全层角膜移植后,角膜中胆固醇含量比血清中高,证明角膜是胆固醇吸收和存储的重要活性部位。Ingraham^[10]发现 SCCD 患者随时间延长角膜混浊化加重,纠正了之前研究 SCCD 在患病后不会继续发展的错误,同时综述了前人的研究结果,认为只有部分 SCCD 患者会伴随高脂血症与高胆固醇血症,而且这两项指标并不能用于确诊 SCCD 疾病。Martin 等^[11]使用定量生化检测方法测得 SCCD 患者角膜的脂质异常积累,主要包含磷脂、游离胆固醇和胆固醇酯,较之对照角膜,患者角膜中磷脂含量为 23.6mg/g vs 4.05mg/g,游离胆固醇 6.99mg/g vs 0.52mg/g,胆固醇酯 3.16mg/g vs 0.26mg/g,因此 Ingraham^[10]推测 SCCD 的发病机制为角膜中脂质代谢异常。Weiss^[12]为了检测 SCCD 患者角膜结晶化出现比率,自 1987 年始共收集 33 例 SCCD 患者并对患者做了全面的眼科检查发现只有 17 例(51.5%)患者角膜中出现结晶状沉积,而该疾病 SCCD 的称法对眼科医生而言是一种错误引导,所以他们建议将该疾病重新命名为 Schnyder corneal dystrophy (SCD)^[12]。SCCD 患者的临床表现包括角膜混浊化、角膜老年环和膝关节炎外翻等,Battisti 等^[13]报道了 1 例 SCCD 患者血脂正常,但是皮肤和体外培养的成纤维细胞中出现脂质异常积累,可能由细胞内胆固醇代谢异常导致。SCCD 是一种典型的家族遗传病,遵循孟德尔遗传定律,其特点为常染色体显性遗传,推测该疾病的病因学基础为基因缺失或突变。随着分子生物学的飞速发展,很多疾病的分子基础被阐明,探寻 SCCD 疾病的分子基础也成为科学问题之一。

2 SCCD 的分子基础

Takeuchi 等^[14]发现了一个新的人类 cDNA 分子,将其命名为 B120。使用荧光原位杂交方法检测到该基因定位于 1 号染色体 p35~36.1,将该基因片段导入表达载体后,转入 Cos1, C3H/10T1/2 和 NIH/3T3 细胞后,检测到细胞质中出现了球形小泡,使用电子显微镜和免疫组化染色的方法鉴定该小泡为脂肪液滴。该结果证明 B120 基因与细胞内的脂质代谢相关,在不同细胞(包括成纤维细胞)中过表达 B120 基因,可以导致细胞内脂质沉积,出现脂肪小泡。眼角膜主要由成纤维细胞组成,所以 B120 基因的过表达可能与 SCCD 疾病产生相关^[14],该研究与之前另一篇关于 SCCD 疾病发生可能是特定基因遗传紊乱造成的结论不谋而合^[15]。随着分子生物学和分子遗传学的发展,新技术和方法的不断涌现,疾病发生与基因的关系被不断阐明。Auw-Hadrich 等^[16]利用分子遗传学的方法将眼角膜营养不良疾病与基因关联起来,他们将角膜营养不良疾病做了区分:BIGH 3 基因突变可以导致角膜前膜营养不良,如 I 型和 II 型颗粒状角膜营养不良, I 型和 III A 型晶格状角膜营养不良;9 号染色体 q34 突变可以导致 II

型晶格状角膜营养不良;16 号染色体 q22 突变可以导致角膜斑点状营养不良;1 号染色体 p36 突变可以导致 SCCD;20 号染色体 p11.2~q11.2 突变可以导致施列丁后部多形性角膜营养不良。该文章综述了多种角膜营养不良疾病的发生与基因的关系,为 SCCD 疾病病因学的阐明奠定了分子基础。Riebeling 等^[17]报道了一个 SCCD 家系,该家系中 66 岁的母亲患有 SCCD、IV 型高脂蛋白血症和高胆固醇血症,她的一个儿子患有 SCCD 和高胆固醇血症同时伴有 LDL-胆固醇含量升高。微卫星分析发现患病儿子与非患病儿子在 1 号染色体 p34.1~p36, D1S228 标签附近含有不同的等位基因。因此推测 SCCD 的发生与 D1S228 标签附近基因异常有关。早在 1995 年 Amanda 等^[18]分析了马萨诸塞州中部两个瑞典-芬兰后人家系,分析了基因组中 300 个微卫星标记,90%以上的基因组序列被排除,推测 SCCD 的基座位于 1 号染色体 p34.1~p36 之间,通过单体型分析最终推测 SCCD 的基座位于 D1S2663 和 D1S228 两个标签之间 16 厘摩的间隔中。时隔 8a 后,同一科研团队 Theendakara 等^[19]又收集了来自芬兰、土耳其、德国和美国的 13 个家系并做了精细分析,揭示 SCCD 基座位于 D1S244 和 D1S3153 两个标签之间 1.58M 碱基对内,该结果进一步缩小了 SCCD 基座在基因组中的定位,为筛选 SCCD 疾病的致病基因奠定了基础。Aldave 等^[20]筛选了两个家系 SCCD 基座区 15 个候选基因(*CORT*, *CLSTN1*, *CTNNBIP1*, *DFFA*, *ENO1*, *GPR157*, *H6PD*, *KIF1B*, *LOC440559*, *LZIC*, *MGC4399*, *PEX14*, *PGD*, *PIK3CD*, *SSB1*),印证了之前报道中的 17 个单核苷酸多态性(SNP)位点,同时也发现了一批新的 SNP 位点,*GPR157* 基因[c.795 C>T (Arg 218 Leu); c.811 C>T (Ala 223 Val)],*MGC4399* 基因[c.1024 G>C (Leu 277 Leu)],和 *H6PD* 基因[c.754 A>C (Asp 151 Ala)]。但是 Aldave 等^[20]分析的 15 个候选基因并不是 SCCD 的致病基因,这已经排除了一半的候选基因,在剩余的基因中有 2/3 功能已知,本项工作为进一步揭示 SCCD 致病分子基础做了重要的指导。直至 2007 年,SCCD 致病基因被发现,距离第一次报道该疾病已经过了 80 多年。SCCD 的病因是角膜局部脂质异常积累,在多数病例中发现血脂代谢紊乱。Orr 等^[21]在一个几代人的大家系中利用精细定位分析推测 1.3Mbp 间隔中候选基因 *UBIAD1* 的突变是引起 SCCD 的分子基础,并且在其他几个 SCCD 家系中发现了 *UBIAD1* 基因突变,*UBIAD1* 是一个异戊烯转移酶,与载脂蛋白 E 相互作用,参与细胞内的胆固醇代谢,其具体分子机制未知。Weiss 等^[22]分析了 6 个 SCCD 家系中患者的 DNA 样本,排除了 *FRAP1*、*ANGPTL7* 两个基因,发现了 *UBIAD1* 基因突变与 SCCD 相关,在其中的 5 个家系中发现了第 102 位氨基酸由天冬酰胺突变为丝氨酸(N102S),该结果与 Orr 报道的一个家系中 *UBIAD1* 突变一致,另外一个家系中第 177 位氨基酸由甘氨酸突变为精氨酸(G177R)。*UBIAD1* 基因编码一个异戊烯转移酶,参与体内的胆固醇合成,SCCD 的产生可能与角膜中胆固醇的异常积累有关。根据研究结果推测 SCCD 的发病原因为 *UBIAD1* 基因突变,异戊烯转移酶功能受损,角膜中胆固醇等脂质代谢异常,导致脂质在角膜中积累、沉淀或结晶化。SCCD 的分子基础经过多位科学家多年的努力终于被阐明,这一发现为 SCCD 疾病治疗与药物研发提供了分子靶标与参考。

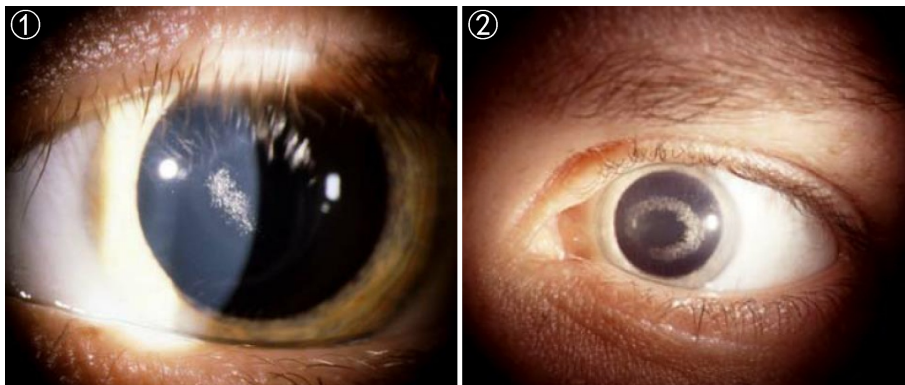


图1 患者为14岁男性,角膜上皮局部弧状结晶。

图2 患者为28岁女性,角膜上皮近环状结晶。

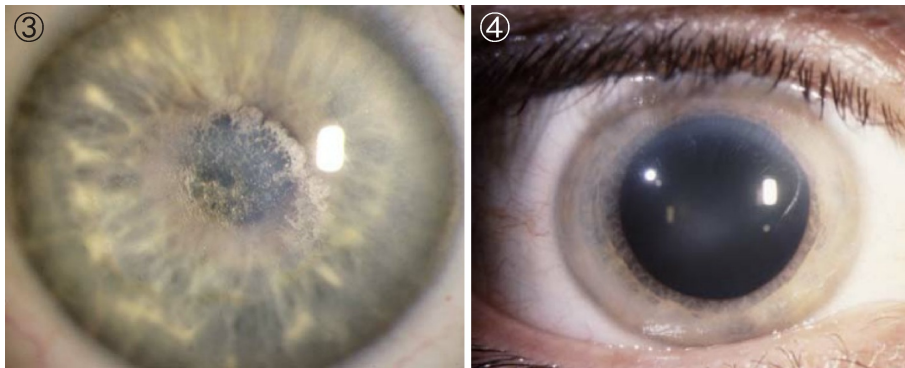


图3 患者为37岁男性,角膜中部薄雾化出现。

图4 患者为40岁男性,角膜中部圆盘状混浊化,弧状类脂沉积。

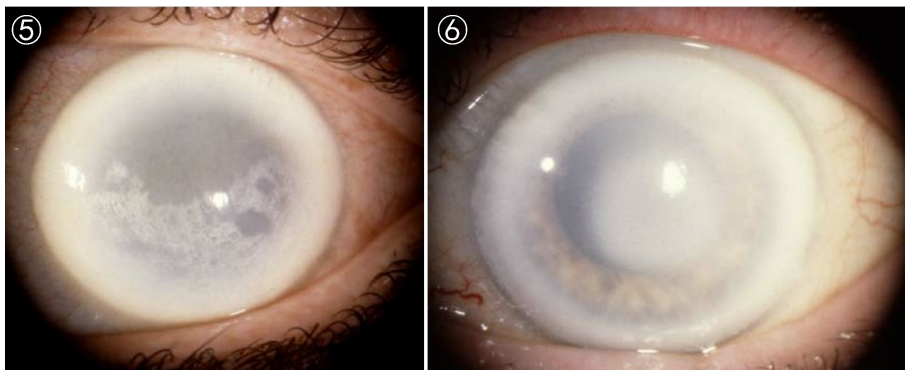


图5 患者为63岁女性,角膜上皮结晶化,角膜呈弥散型薄雾化,有弧状类脂。

图6 患者为72岁女性,角膜混浊化严重,角膜中央外周薄雾化,弧状类脂积累多。

3 SCCD 的临床表现与治疗

3.1 SCCD 的临床表现 SCCD 是一种罕见的常染色体显性遗传病,其特点为连续性双眼角膜混浊化,成因为胆固醇、磷脂等在角膜中的异常积累。大部分 SCCD 患者血脂、脂蛋白和胆固醇含量异常,但是角膜逐渐混浊化和结晶化与血脂并没有直接关系^[23]。临床检测发现约有 54% SCCD 患者角膜中有结晶状沉淀,而另外 46% 的患者并不伴随角膜结晶状沉淀出现,所以国际命名委员会应 Weiss 等^[24-26] 眼科学家的要求将 SCCD 更名为 SCD(本文为避免混淆,统一使用 SCCD)。化学方法检测 SCCD 患者手术移除的眼角膜中胆固醇含量增加了 10 倍,磷脂含量增加了 5 倍,HDL 中的载脂蛋白异常积累^[27]。

SCCD 的发病年龄可以划分为 3 个阶段:(1) 26 岁及以下;(2) 26~39 岁;(3) 40 岁及以上。不同参考文献对年龄划分存在差异,还有一种划分方式时间节点为 23 和 38 岁,目前发现最小的 SCCD 患者为 17 月龄^[22],最大为

81 岁,平均发病年龄为 38.8 ± 20.4 岁^[23, 25]。

SCCD 的临床表型为:(1) 早期(≤ 26 岁):在角膜基质上皮中央位置出现结晶状沉淀(图 1、2)^[23]。(2) 中期($>26 \sim <39$ 岁):结晶状沉淀不断积累,并出现薄雾化(图 3、4)^[23]。(3) 晚期(≥ 39 岁):随年龄的增长,结晶化程度不断加重,导致整个角膜混浊化(图 5、6)^[23]。从角膜中结晶状沉淀的积累,推知该疾病随年龄增长持续性发展,导致视力逐渐缺失,最终失明。约有 4% 的 SCCD 患者中同时伴随膝外翻或叉型腿等表型^[23, 28-29]。

3.2 SCCD 的治疗方法 SCCD 患者的视力随着年龄增长逐渐丧失,40 岁之前视力可以通过矫正达正常视力水平。40 岁以后角膜混浊化加重,视力丧失程度加剧。SCCD 患者主要通过穿透性角膜移植(penetrating keratoplasty, PKP)和光治疗性角膜切削术(phototherapeutic keratectomy, PTK)方法来恢复视力^[23, 30],约有 54% 的患者会在 50 岁后,约有 77% 的患者在 70 岁以后借助穿透性

角膜移植手术恢复视力^[30]。

4 总结与展望

SCCD 是一种稀有的常染色体显性遗传病,在男女中发病几率均等,随年龄增长角膜混浊化加剧最后导致视力丧失,其原因为 1 号染色体短臂 1p36 区带 UBIAD1 基因突变,导致角膜中胆固醇、磷脂等在角膜中异常积累^[30],目前在多个国家发现了该病病例^[3, 15, 20-21, 29, 31-35]。国内眼科学者也报道过该病例, Jing 等^[29]报道在河南省发现了 1 例 29 岁女性 SCCD 患者,该患者同时伴有膝关节外翻。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院张朝然团队也报道过一个患病家系,该家系中共有 5 例患者,其中有 1 例患者在临床检查中未发现角膜中结晶状沉淀^[36]。日本学者报道 UBIAD1 是人体内的一种 4-甲基萘醌合成酶^[37],该文章拓展了 UBIAD1 基因的功能,为进一步揭示该基因在体内参与的生理生化过程以及导致 SCCD 疾病的分子机制提供了参考。截止目前,有关 SCCD 的研究报道不足 150 篇,该疾病致病基因 UBIAD1 的功能研究正在逐步开展,为最终阐明 SCCD 的发病机制夯实基础。

参考文献

- 1 Wibaut F, Van Went JM. Een Zeldzame Erfelijke Hoornvlies- en oening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1924; 68(B): 2996-2997
- 2 Schnyder WF. Scheibenformige Krystallienlagerungen in der Hornhautmitte als Erbleiden. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1939; 103(4): 494-502
- 3 Gillespie FD, Covelli B. Crystalline Corneal Dystrophy. Report of A Case. *Am J Ophthalmol* 1963; 56(3): 465-467
- 4 Glees M. Corneal crystalline dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarzt Fortbild* 1957; 131(6): 721-724
- 5 Garner A, Tripathi RC. Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder. II. Histopathology and ultrastructure. *Br J Ophthalmol* 1972; 56(5): 400-408
- 6 Bron AJ, Williams HP, Carruthers ME. Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder I Clinical features of a family with hyperlipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1972; 56(5): 383-399
- 7 Michaels RG. Corneal crystalline dystrophy of Schnyder. *Arch Ophthalmol* 1974; 92(1): 64-65
- 8 Thiel HJ, Voigt GJ, Parwaresch MR. Crystalline corneal dystrophy (Schnyder) in the presence of familial type IIa hyperlipoproteinaemia (author's transl). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1977; 171(5): 678-684
- 9 Burns RP, Connor W, Gipson I. Cholesterol turnover in hereditary crystalline corneal dystrophy of Schnyder. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978; 76: 184-196
- 10 Ingraham HJ. Progressive Schnyder's corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1993; 100(12): 1824-1827
- 11 Martin MC, Innis S, Dubord P, et al. Panstromal Schnyder corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology* 1994; 101(5): 895-901
- 12 Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology* 1996; 103(3): 465-473
- 13 Battisti C, Doti MT, Malandrini A, et al. Schnyder corneal crystalline dystrophy: description of a new family with evidence of abnormal lipid storage in skin fibroblasts. *Am J Med Genet* 1998; 75(1): 35-39
- 14 Takeuchi T, Furihata M, Heng HH, et al. Chromosomal mapping and expression of the human B120 gene. *Gene* 1998; 213(1-2): 189-193
- 15 Santo RM, Santo RM, Yamaguchi T, et al. Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan. *Ophthalmology* 1995; 102(4): 557-567
- 16 Auw-Hadrich C, Witschel H. Corneal dystrophies in the light of

- modern molecular genetic research. *Ophthalmologie* 2002; 99(6): 418-426
- 17 Riebeling P, Polz S, Tost F, et al. Schnyder's crystalline corneal dystrophy. Further narrowing of the linkage interval at chromosome 1p34.1-p36? *Ophthalmologie* 2003; 100(11): 979-983
- 18 Amanda SM, Hudson TJ, Andresen JM, et al. The gene for schnyder's crystalline corneal dystrophy maps to human chromosome 1p34.1-p36. *Hum Mol Genet* 1996; 5(10): 1667-1672
- 19 Theendakara V, Tromp G, Kuivaniemi H, et al. Fine mapping of the Schnyder's crystalline corneal dystrophy locus. *Hum Genet* 2004; 114(6): 594-600
- 20 Aldave AJ, Rayner SA, Principe AH, et al. Analysis of fifteen positional candidate genes for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Mol Vis* 2005; 11: 713-716
- 21 Orr A, Dube MP, Marcadier J, et al. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One* 2007; 2(8): e685
- 22 Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36, cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(11): 5007-5012
- 23 Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 616-648
- 24 Weiss JS, Moller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008; 27(Suppl 2): S1-83
- 25 Weiss JS. Corneal dystrophy classification. *Ophthalmology* 2009; 116(5): 1013-1014
- 26 Weiss JS, Moller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea* 2015; 34(2): 117-159
- 27 Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, et al. Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(8): 992-999
- 28 Jing Y, Wang L. Morphological evaluation of Schnyder's crystalline corneal dystrophy by laser scanning confocal microscopy and Fourier-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37(3): 308-312
- 29 Jing Y, Liu C, Xu J, et al. A novel UBIAD1 mutation identified in a Chinese family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Mol Vis* 2009; 15: 1463-1469
- 30 Weiss JS. Schnyder corneal dystrophy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(4): 292-298
- 31 Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Genetic analysis of 14 families with Schnyder crystalline corneal dystrophy reveals clues to UBIAD1 protein function. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(3): 271-283
- 32 Weiss JS, Wiaux C, Yellore V, et al. Newly reported p. Asp240Asn mutation in UBIAD1 suggests central discoid corneal dystrophy is a variant of Schnyder corneal dystrophy. *Cornea* 2010; 29(7): 777-780
- 33 Brasnu E, Dupas B, Hoang-Xuan T, et al. Schnyder's crystalline-like corneal dystrophy: a case report. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33(4): 264.e1-264.e5
- 34 Nickerson ML, Kostika BN, Brandt W, et al. UBIAD1 mutation alters a mitochondrial prenyltransferase to cause Schnyder corneal dystrophy. *PLoS One* 2010; 5(5): e10760
- 35 Ahmad H, Heur M. Images in clinical medicine. Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 275
- 36 谭健文. 施奈德角膜营养不良的临床特点及基因突变分析. 复旦大学 2013
- 37 Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010; 468(7320): 117-121