

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.036>

X连锁遗传的先天性白内障基因学研究进展

季亚男¹ 综述 张娟美², 赵军² 审校

(1. 青岛大学医学部, 青岛 266000; 2. 临沂市人民医院眼科, 青岛大学第十一临床医学院, 山东 临沂 276000)

[摘要] 先天性白内障是全世界儿童致盲的重要原因。约30%的患者有遗传因素, 目前常见的3种孟德尔遗传类型常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁遗传均见于先天性白内障患者中。其中X连锁遗传的先天性白内障不仅合并青光眼、眼球震颤、小眼球等眼部疾病, 还常合并肾、脑、软骨等全身病变, 病情复杂、治疗困难。本文对X连锁遗传的先天性白内障基因学作一综述。

[关键词] 先天性白内障; X连锁遗传; 基因突变

Advances in gene research of X-linked genetic congenital cataract

JI Ya'nan¹, ZHANG Juanmei², ZHAO Jun²

(1. Medical College, Qingdao University, Qingdao 266000; 2. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, 11th Clinical Medical School of Qingdao University, Linyi Shandong 276000, China)

Abstract Congenital cataract is an important cause of blindness in children all over the world. About 30% of the cases have genetic factors. At present, three common Mendelian genetic types including autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance and X-linked inheritance have been reported in congenital cataract. X-linked congenital cataract is not only complicated with eye diseases such as glaucoma, nystagmus and microphthalmos but also often complicated with systemic diseases such as kidney, brain, cartilage, etc. It is complicated and difficult to treat. This article reviews gene research of X-linked genetic congenital cataract.

Keywords congenital cataract; X-linked inheritance; gene mutation

先天性白内障的特征是晶状体蛋白表达异常和受损, 导致蛋白质聚集, 当光通过晶状体时, 该聚集会阻挡光线的通过。据统计^[1-2], 在世界范围内先天性白内障患病率为0.63/万~9.74/万。在中国, 患病率约为4.24/万。由于先天性白内障相

关致病基因不会致命, 不会影响患者的生育, 因此可以连续多代遗传。其遗传方式主要为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传以及X连锁遗传。

常染色体遗传的先天性白内障较为常见, 其表型单一, 主要表现晶体混浊和眼部其他异常。

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-28

通信作者 (Corresponding author): 赵军, Email: zhaojunyy@sina.com

基金项目 (Foundation item): 临沂市人民医院研究生基金 (YJS2019032)。This work was supported by the Postgraduate Fund of Linyi People's Hospital, China (YJS2019032).

常见相关候选基因主要包括以下几类: 晶状体蛋白基因、膜蛋白基因、转录调节因子基因和其他功能基因等^[3-6]。X连锁遗传的先天性白内障最为罕见, 除晶状体混浊外, 通常与其他器官的病理变化相关联, 例如神经性迟缓、泌尿系统异常或听力损失等^[7]。已经报道的X连锁遗传模式有X连锁隐性遗传和X连锁显性遗传^[8-10]。

1 X连锁隐性遗传性白内障

1.1 Lowe 综合征

Lowe综合征又称为眼-脑-肾(oculo-cerebro-renal, OCRL)综合征, 是一种罕见的X连锁隐性遗传性疾病。根据美国Lowe综合征协会和意大利Lowe综合征协会的观察结果^[11], Lowe综合征的患病率估计在普通人群中为1/50万。该疾病患儿在儿童早期即表现先天性白内障, 可伴有眼球震颤、青光眼等其他眼部表现, 严重损害儿童早期的视力。除这些眼部表现外, Lowe综合征还会导致肾脏和神经系统功能障碍^[12]。

定位于人染色体Xq26.1上的OCRL基因是Lowe综合征目前报道的唯一致病基因。该基因包含24个外显子, 编码多磷酸肌醇5-磷酸酶(inositol polyphosphate 5-phosphatase, INPP5), 即OCRL1蛋白。该蛋白在细胞内信号转导、蛋白质运输和细胞骨架肌动蛋白的结构重塑等方面具有重要作用^[13]。同时也在眼晶状体、肾小管、脑组织等发育过程中发挥重要的功能^[14]。

宋媛媛等^[15]通过OCRL基因测序, 在患有Lowe综合征的1名患儿中检测到OCRL基因第14号外显子存在1处移码突变c.1389delT(p.F463Lfs*57), 为14号外显子蛋白编码区的第1389位碱基T缺失。此突变会改变三联体密码子阅读框, 最终导致蛋白质合成的提前终止。曾向东等^[16]在1例患有Lowe综合征的中国患儿中发现一种错义突变, OCRL基因编码区第1499号核苷酸由A替代G(c.1499G>A), 导致第500位氨基酸由精氨酸变为谷氨酰胺(p.Arg500Gln), 其变异遗传于杂合子的母亲, 这与X连锁隐性遗传模式一致。李冰肖等^[17]对患者OCRL基因检测, 在1名患Lowe综合征的患儿中发现第13号外显子存在1个新型缺失移码突变c.1280~1281delTT, 为蛋白编码区的第1280~1281位碱基的缺失。此突变导致移码, 形成一种新的阅读框, 使编码蛋白INPP5从428个氨

基酸就开始发生变化, 并在第430个密码子处终止(p.Cys428Hisfs*2), 导致INPP5功能完全丧失。此患儿为家系中的唯一患者, 家系其他成员未检出该基因异常, 证实Lowe综合征也可由新发基因突变引起。

1.2 诺里病

诺里病(Norrie Disease, ND)是一种罕见的X连锁隐性遗传性疾病, 先天性白内障与视网膜出血是该病主要临床特征。在疾病初期主要表现为晶状体后纤维组织团块, 随着病情发展症状逐渐加重, 由晶状体混浊发展为白内障、视网膜脱离、角膜混浊和虹膜萎缩。除眼部症状外, 至少有30%~50%的病例中有不同程度的智力障碍, 大约25%患者发展为进行性感音神经性耳聋, 逐步丧失听力, 通常发生在儿童晚期^[18]。受影响的患者以男性为主, 女性通常是携带者。

诺里病假神经胶质瘤(Norrie Disease Protein, NDP)基因是ND的基础, 定位于人染色体Xp11.3上。NDP基因编码一种具有133个氨基酸的分泌蛋白, 该蛋白是一种具有半胱氨酸结基序的生长因子, 在视网膜血管发育过程中起关键作用^[19]。除ND外, NDP基因突变还与X染色体相关的家族性渗出性玻璃体视网膜病变、早产儿视网膜病变、永存原始玻璃体增生症和视网膜毛细血管扩张症有一定的关联。与ND不同的是, 上述4种疾病无智力障碍与耳聋的表现。

Fangting等^[20]在患有ND的兄弟二人中, 发现NDP基因2号外显子密码子2中半合子变异c.2T>A, 导致错义突变p.Met1Lys的产生, 该突变影响起始密码子, 产生不能启动翻译的AAG密码子。兄弟二人的母亲是该突变的杂合子, 在他们的父亲中未发现此突变。Huang等^[21]在1个患有ND的五代中国家庭中通过下一代测序揭示了NDP基因的突变, 在2个受影响的半合子个体和1个未受影响的杂合子个体中发现NDP的错义突变c.314C>A(p. Ala105Glu), 此突变导致第105位氨基酸由丙氨酸变成谷氨酸。Talebi等^[22]对一个伊朗ND家系中先证者的序列分析显示, 密码子133(TCC~TGC)处出现单核苷酸变化, 产生一种错义突变p.Ser133Cys, 使第133位氨基酸丝氨酸被半胱氨酸替代。这种突变发生在蛋白质的保守区域, 并影响半胱氨酸结基序的二硫键, 可能对NDP蛋白的结构和功能产生有害影响。Andarva等^[23]在

患有ND的一个伊朗家庭中,通过对NDP基因的测序,在所有受影响的家庭成员外显子3中检测到一处突变c.240_241insGG,此突变为移码突变,过早产生终止密码子(p.Phe81Glyfs*23),导致截短蛋白质的产生,进而影响蛋白质的功能。

1.3 南斯-霍兰综合征

南斯-霍兰综合征(Nance-Horan syndrome, NHS)在1974年被Nance和Horan首次详细描述为一种罕见的X连锁隐性遗传性发育障碍^[24-25],又称为白内障-牙齿综合征。受影响的男性患者通常表现为眼部异常,如先天性白内障、小眼病、眼球震颤和斜视;牙齿异常,包括螺丝刀形切牙、额外的上颌切牙和宽间距牙齿;颅面畸形,表现为凸出的鼻翼和鼻梁、长且狭窄的脸型、大耳朵与前倾的耳廓。约1/3的病例存在精神发育迟滞。该病的男性患者眼部通常表现为双眼较为严重的先天性核性白内障。杂合子女性有相似的临床表现但症状更轻微,晶状体通常表现为后部Y字缝混浊^[26]。

定位于X染色体短臂Xp22.13的NHS基因与这种罕见疾病相关。该基因包含10个外显子,从第1个外显子开始翻译,选择性剪接编码至少4种蛋白异构体(亦称亚型)。NHS-A和NHS-1A是NHS蛋白的2种主要亚型,前者是由8个外显子编码1630个氨基酸的蛋白质,后者是由1号外显子编码1651个氨基酸的蛋白质^[27]。NHS在胚胎组织发育过程中大量表达,特别是在晶状体、脑、颅面间充质和原始牙齿中^[28]。

洪楠^[29]通过全外显子组测序结合Sanger测序报道了中国首例Nance-Horan综合征,将致病突变c.332G>T(E108X)定位于NHS第一外显子上。此突变为无义突变,可导致蛋白翻译提前终止,并可引起无义突变介导的mRNA降解,导致NHS基因表达水平下降。Tian等^[30]在1个四代中国家庭中通过全外显子组测序在该家族所有受影响个体中鉴定出基因NHS剪接供体位点突变c.1045+2T>A,此突变位于内含子4,导致RNA加工缺陷,产生异常剪接的mRNA,最终形成截短的NHS蛋白。Li等^[31]在患有Nance-Horan综合征家族中发现1种NHS突变c.263_266delCGTC,测序结果显示:NHS基因外显子1中核苷酸263~266处4个碱基对(CGTC)的缺失,将导致从密码子89移码并过早终止翻译(p.Ala89TrpfsTer106),致使截短蛋白质的产生。戚安慧^[32]在一个中国Nance-Horan综

合症患者中,采用全外显子组测序结合Sanger测序在NHS基因的1号外显子中鉴定出一个移码突变c.302dupA(p.Ala102fs),该突变是第1次被报道,扩大了Nance-Horan综合征致病突变谱,该突变通过影响NHS-A和NHS-1A的功能导致疾病的发生。此外,Ling等^[26]在患有Nance-Horan综合征的先证者中检测到一处截短突变c.C4449G(p.Tyr1483Ter)。

2 X连锁显性遗传性白内障

2.1 Conradi-Hünemann-Happle 综合征

Conradi-Hünemann-Happle综合征又称作X连锁显性斑点状软骨发育异常综合征(CDPX2),是一种罕见的X连锁胆固醇代谢疾病,患病率约为1/10万。主要表现为白内障、骨骼畸形和皮肤异常。在男性中通常致命,受影响的女性通常在幼儿时期出现特征性的颅面特征、长骨不对称缩短、沿Blaschko线分布的先天性鱼鳞状红皮病以及白内障等^[33]。

该疾病是由EBP基因突变引起,EBP基因是一种3 β -羟基类固醇- δ 8, δ 7异构酶,定位于染色体Xp11.22-p11.23上,基因组DNA大约7 kB,它含有5个外显子,编码分子量为27 kD(1 D=1 u)的EBP蛋白。EBP蛋白由230个氨基酸组成,有4个跨膜结构域,与胆固醇生物合成有关^[33]。

Kolb-Mäurer等^[34]通过基因组测序分析扩增的EBP外显子序列,在1例患有Conradi-Hünemann-Happle综合征的5岁土耳其女孩中鉴定到EBP基因的1个点突变,核苷酸307处鸟嘌呤转化为腺嘌呤(c.307G>A),导致赖氨酸取代谷氨酸(p.E103K)。Posey等^[35]通过全外显子测序在1例患有Conradi-Hünemann-Happle综合征的非裔美国女性中揭示了EBP缺失突变c.186_188delGGC(p.Arg63del),该突变曾经在1999年被描述过^[36]。另外Pacault等^[37]报道了1个三代均患有Conradi-Hünemann-Happle综合征的法国家庭,在EBP的内含子2中鉴定出1个剪接突变c.301+5G>C。以上突变进一步证明EBP突变可以发生在不同的人群中,扩展了EBP基因的突变谱,为Conradi-Hünemann-Happle综合征的临床基因诊断奠定了良好的基础。

2.2 Oculo-facio-cardio-dental 综合征

Oculo-facio-cardio-dental综合征又称为眼-面-

心-牙综合征(OFCD综合征), 是一种罕见的X连锁男性致死性疾病, 主要临床表现为先天性白内障合并先天性小眼球、面部畸形、牙齿异常及先天性心脏病等^[9]。

OFCD综合征通常由位于染色体Xp11.4上的BCOR基因突变引起, BCOR基因由14个外显子组成, 编码1 721个氨基酸。BCOR基因是胚胎发育过程中关键的转录调节因子, 并且在早期胚胎发育过程中在眼睛、神经管和牙齿等多种组织的分化中发挥重要作用^[38]。

Kato等^[39]通过测序分析, 在BCOR基因外显子4中检测到1个错义突变c.265G>A, 此突变导致不成熟蛋白质的产生, 可能是OFCD综合征患者的遗传原因。Redwood等^[40]报道了4种新发现的与OFCD表型相关的变异体, 分别为c.804_814del11(p.Thr269LeufsTer28),

c.4639C>T(p.Arg1547Ter), c.4497C>A(p.Cys1499Ter)及c.4174-1G>T。前3种突变为错义突变, 导致BCOR蛋白的截短。最后一种突变为剪接突变, 将会影响蛋白的剪接。Zhang等^[41]通过聚合酶链反应和Sanger测序进行候选基因BCOR的突变分析, 在1例患有OFCD综合征的女孩中发现: 在BCOR基因外显子4中存在1个缺失突变c.1296delT, 该缺失突变是移码突变, 过早出现终止密码子, 从而产生截短的蛋白质。在其父母及60个正常无关个体中未发现此变异。患者符合OFCD综合征的诊断标准, 此外该研究提出了一个引起脑积水的脉络丛乳头状瘤的新型临床表现, 扩大了该疾病的公认表型谱。

迄今为止, X连锁遗传的先天性白内障均为影响多种系统异常综合征的一个组成部分, 其致病基因及染色体定位见表1。

表 1 X 连锁遗传的先天性白内障致病基因及染色体定位

Table 1 X-linked genetics congenital cataract pathogenic genes and chromosome location

遗传方式	综合征	致病基因	染色体定位
X 连锁隐性遗传	Lowe 综合征	OCRL	Xq26.1
	Norrie 病	NDP	Xp11.3
	Nance-Horan 综合征	NHS	Xp22.13
X 连锁显性遗传	Conradi-Hünemann-Happle 综合征	EBP	Xp11.22-p11.23
	Oculo-facio-cardio-dental 综合征	BCOR	Xp11.4

3 结语

先天性白内障依然是全世界儿童失明的主要原因, 它们可以单独出现, 也可以作为影响多种组织的综合征的一个组成部分出现。X连锁遗传的先天性白内障由于影响多种器官并且治疗困难, 给患者及其家庭带来难以避免的负担。

近年来, 全基因组测序、外基因组测序和全基因组表达分析的应用为揭示这种疾病的发病机制提供了新的线索, 并带来了新的诊断工具。动物模型的应用、白内障新致病基因的鉴定、基因诊断的广泛应用、致病机制的深入研究和靶向治疗药物的开发能够为X连锁遗传的先天性白内障患者的基因诊断、遗传咨询和产前诊断提供实验依据。

参考文献

1. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, et al. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review[J]. Eye (Lond), 2016, 30(9): 1160-1169.
2. Wu X, Long E, Lin H, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2016, 388: S55.
3. Chen P, Chen H, Pan XJ, et al. Novel mutations in CRYBB1/CRYBB2 identified by targeted exome sequencing in Chinese families with congenital cataract[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(10): 1577-1582.
4. Yan N, Xiao L, Hou C, et al. X-linked inheritances recessive of congenital nystagmus and autosomal dominant inheritances of congenital cataracts coexist in a Chinese family: a case report and literature review[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 41.

5. Cao Z, Zhu Y, Liu L, et al. Novel mutations in HSF4 cause congenital cataracts in Chinese families[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 150.
6. Berry V, Pontikos N, Albarca-Aguilera M, et al. A recurrent splice-site mutation in EPHA2 causing congenital posterior nuclear cataract[J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(2): 236-241.
7. 张丁丁, 李秀兰. X-连锁遗传相关的先天性白内障及基因研究进展[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(5): 481-484.
ZHANG Dingding, LI Xiulan. Advances in X-linked genetic related congenital cataract and genes[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2016, 36(5): 481-484.
8. Shalaby AK, Emery-Billcliff P, Baralle D, et al. Identification and functional analysis of a novel oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL) gene variant in two pedigrees with varying phenotypes including isolated congenital cataract[J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 847-852.
9. Martinho J, Ferreira H, Paulo S, et al. Oculo-facio-cardio-dental syndrome: a case report about a rare pathological condition[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(6): E928.
10. Yu K, Reid AT, Chen SJT, et al. Dystrophic calcifications point the way—unusual and early diagnostic clue of Conradi-Hünermann-Happle syndrome[J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(4): 333-336.
11. Loi M. Lowe syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 16.
12. De Matteis MA, Staiano L, Emma F, et al. The 5-phosphatase OCRL in Lowe syndrome and Dent disease 2[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 455-470.
13. Kim HK, Kim JH, Kim YM, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(3): 140-148.
14. Sugimoto K, Nishi H, Miyazawa T, et al. A novel OCRL1 mutation in a patient with the mild phenotype of Lowe syndrome[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 232(3): 163-166.
15. 宋媛媛, 李桂梅. 婴儿Lowe综合征1例[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(4): 119-121.
SONG Yuanyuan, LI Guimei. Lowe syndrome in infants: a case report[J]. *Journal of Shandong University. Health Science*, 2019, 57(4): 119-121.
16. 曾向东, 胡文广, 邓佳, 等. 儿童Lowe综合征1例报道[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(8): 927-928.
ZENG Xiangdong, HU Wenguang, DENG Jia, et al. Lowe syndrome in children: a case report[J]. *Chinese Journal of Child Health Care*, 2018, 26(8): 927-928.
17. 李冰肖, 张占会, 周庆华, 等. 1例婴儿Lowe综合征临床特征和OCRL基因分析[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(7): 1302-1306.
LI Bingxiao, ZHANG Zhanhui, ZHOU Qinghua, et al. Clinical characteristics and OCRL gene analysis of a case of infant Lowe syndrome[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2016, 32(7): 1302-1306.
18. Ghosh M, Sharma S, Shastri S, et al. Norrie disease: first mutation report and prenatal diagnosis in an Indian family[J]. *Indian J Pediatr*, 2012, 79(11): 1529-1531.
19. Wang Y, Rattner A, Zhou Y, et al. Norrin/Frizzled4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity[J]. *Cell*, 2012, 151(6): 1332-1344.
20. Fangting L, Lvzhen H, Xiaoxin L. A novel c. 2T>A NDP missense mutation in a Chinese family with Norrie disease[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(6): e516-e517.
21. Huang X, Tian M, Li J, et al. Next-generation sequencing reveals a novel NDP gene mutation in a Chinese family with Norrie disease[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2017, 65(11): 1161-1165.
22. Talebi F, Ghanbari Mardasi F, Mohammadi Asl J, et al. Identification of a novel missense mutation in the norrie disease gene: the first molecular genetic analysis and prenatal diagnosis of norrie disease in an iranian family[J]. *Cell J*, 2018, 20(2): 290-292.
23. Andarva M, Jamshidi J, Ghaedi H, et al. A novel c. 240_241insGG mutation in NDP gene in a family with Norrie disease[J]. *Clin Exp Optom*, 2018, 101(2): 255-259.
24. Nance WE, Warburg M, Bixler D, et al. Congenital X-linked cataract, dental anomalies and brachymetacarpalia[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1974, 10(4): 285-291.
25. Horan MB, Billson FA. X-linked cataract and Hutchinsonian teeth[J]. *Aust Paediatr J*, 1974, 10: 98-102.
26. Ling C, Sui R, Yao F, et al. Whole exome sequencing identified a novel truncation mutation in the NHS gene associated with Nance-Horan syndrome[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 14.
27. Coccia M, Brooks SP, Webb TR, et al. X-linked cataract and Nance-Horan syndrome are allelic disorders[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(14): 2643-2655.
28. Burdon KP, Mckay JD, Sale MM, et al. Mutations in a novel gene, NHS, cause the pleiotropic effects of Nance-Horan syndrome, including severe congenital cataract, dental anomalies, and mental retardation[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(5): 1120-1130.
29. 洪楠. Nance-Horan综合征家系致病基因突变定位及功能研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
HONG Nan. Mutation location and function of pathogenic genes in families with Nance-Horan syndrome[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.
30. Tian Q, Li Y, Kousar R, et al. A novel NHS mutation causes Nance-Horan syndrome in a Chinese family[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 2.
31. Li H, Yang L, Sun Z, et al. A novel small deletion in the NHS gene associated with Nance-Horan syndrome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2398.
32. 戚安慧. Stargardt病、视锥—视杆营养不良与Nance-Horan综合征家系的致病基因突变筛查[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
QI Anhui. Mutation screening of pathogenic genes in families

- with Stargardt Disease, cone-rod malnutrition and Nance-Horan syndrome[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2018.
33. Cañueto J, Girós M, Ciria S, et al. Clinical, molecular and biochemical characterization of nine Spanish families with Conradi-Hünemann-Happle syndrome: new insights into X-linked dominant chondrodysplasia punctata with a comprehensive review of the literature[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(4): 830-838.
 34. Kolb-Mäurer A, Grzeschik KH, Haas D, et al. Conradi-Hünemann-Happle syndrome (X-linked dominant chondrodysplasia punctata) confirmed by plasma sterol and mutation analysis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2008, 88(1): 47-51.
 35. Posey JE, Burrage LC, Campeau PM, et al. Adult presentation of X-linked Conradi-Hünemann-Happle syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(6): 1309-1314.
 36. Derry JM, Gormally E, Means GD, et al. Mutations in a delta 8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctata[J]. *Nat Genet*, 1999, 22(3): 286-290.
 37. Pacault M, Vincent M, Besnard T, et al. New splicing pathogenic variant in EBP causing extreme familial variability of Conradi-Hünemann-Happle Syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(12): 1784-1790.
 38. Fan Z, Yamaza T, Lee JS, et al. BCOR regulates mesenchymal stem cell function by epigenetic mechanisms[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 1002-1009.
 39. Kato J, Kushima K, Kushima F. New radiological findings and radiculomegaly in oculofaciocardiodental syndrome with a novel BCOR mutation: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49): e13444.
 40. Redwood A, Douzgou S, Waller S, et al. Congenital cataracts in females caused by BCOR mutations; report of six further families demonstrating clinical variability and diverse genetic mechanisms[J]. *Eur J Med Genet*, 2019 [Epub ahead of print].
 41. Zhang J, Jia H, Wang J, et al. A novel deletion mutation, c. 1296delT in the BCOR gene, is associated with oculo-facio-cardio-dental syndrome[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(1): 119-125.

本文引用: 季亚男, 张娟美, 赵军. X连锁遗传的先天性白内障基因学研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 2068-2073. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.036

Cite this article as: JI Ya'nan, ZHANG Juanmei, ZHAO Jun. Advances in gene research of X-linked genetic congenital cataract[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2068-2073. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.036