

无脉络膜症临床诊疗中国专家共识（2024年）



中国眼遗传病诊疗小组 中国眼科遗传联盟

通信作者：睢瑞芳，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科，北京 100730，

Email: hrfsui@163.com

【摘要】 无脉络膜症（CHM）是一种罕见的X连锁隐性遗传视网膜变性疾病。男性患者表现为进行性加重的夜盲、视野缺损及中心视力下降，病情严重者中年时期即可致盲。尽管女性携带者通常症状轻微，但其临床表征对于患者的早期识别和家庭遗传咨询具有重要意义。当前，CHM的确切发病机制尚未完全阐明，且尚无获批的有效治疗手段。为提升国内医师对CHM的认识并规范临床诊疗流程，中国眼遗传病诊疗小组联合中国眼科遗传联盟集结业内权威专家，经过深入研讨，形成了我国关于CHM临床诊疗的规范化建议。此意见旨在提供一套标准化的诊断框架、监测指标以及综合管理策略，以供临床医师在实践中参考应用，从而优化对CHM患者的医疗服务和遗传指导工作。

【关键词】 无脉络膜症； 诊断； 治疗； 专家共识

基金项目： 国家自然科学基金青年项目（82301237）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程（CIFMS2021-I2M-1-003）

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20240229-00086

Expert consensus on diagnosis and treatment of choroideremia (2024)

Chinese Hereditary Ocular Disease Diagnosis and Treatment Group, Chinese Hereditary Ocular Disease Alliance

Corresponding author: Sui Ruifang, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: hrfsui@163.com

【Abstract】 Choroideremia (CHM) is a rare X-linked recessive genetic inherited degeneration. Affected males present with progressively worsening night blindness, visual field loss, and decreased central vision, which can cause blindness in middle age. Although female carriers typically exhibit mild symptoms, it is essential to understand their clinical features for early diagnosis of patients as well as genetic counseling of family members. The pathogenesis of CHM remains incompletely understood, and currently there is no approved effective treatment. To enhance clinicians' comprehension of CHM and establish standardized clinical approaches to its diagnosis and management, the Chinese Hereditary Ocular Disease Diagnosis and Treatment Group and the Chinese Hereditary Ocular Disease Alliance assembled authoritative experts, through in-depth discussions, formed China's standardized recommendations for the on clinical diagnosis and treatment of CHM. The purpose of this advice is to provide a standardized diagnostic framework, monitoring indicators, and an integrated management strategy for clinicians to use in practice, thereby optimizing the care and genetic guidance for patients with CHM.

【Key words】 Choroideremia; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Fund program: Natural Science Foundation of China (82301237); CAMS Innovation Fund for Medical Science (CIFMS2021-I2M-1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20240229-00086

无脉络膜症（CHM）是一种罕见的、严重的、因X染色体上CHM基因致病变异引起的视网膜变性疾病，以进行性视网膜色素上皮（RPE）、光感受器细胞、脉络膜毛细血管萎缩为特征。患者多在儿童期出现夜盲，随病情进展出现周边视野缺损，病变累及黄斑时

出现中心视力下降^[1-2]。鉴于CHM的罕见性和复杂性，它已被纳入我国第二批罕见病目录中，强调了对关注与研究的重要性。尽管目前对CHM的分子生物学、遗传学及病理生理学有了初步了解，但其确切的发病机制仍未被完全揭示；同时，尚无针对此病的根本性

治疗手段或逆转病情进展的有效疗法。因此,制定我国关于CHM临床诊疗的规范化建议显得尤为迫切与必要,这不仅有助于提高医疗专业人员对CHM的认识水平,规范从诊断到随访管理的全程诊疗流程,还能促进其早期发现以及潜在治疗策略的发展,从而最大程度地延缓视力丧失进程,改善患者的生活质量。

1 CHM流行病学特征

CHM在人群患病率约为1/50 000~1/100 000^[3-4]。患者均为男性,带有一个致病的基因变异;而带有一个致病基因变异的女性称为携带者。

2 CHM发病机制

2.1 致病基因

CHM致病基因为CHM基因,又称REP1基因,位于X染色体的长臂(Xq21.2)(OMIM: 300390),包含15个外显子,编码含有653个氨基酸的Rab辅助结合蛋白(REP)1^[4-5]。REP1在细胞内囊泡运输过程中起重要作用。所有报道的CHM基因突变都导致REP1完全缺失或者无功能^[6]。

目前已报道的CHM基因突变绝大多数为功能性无效突变,包括无义突变、剪接突变、小片段缺失、小片段插入、小插入缺失、大片段缺失、大片段插入/重复、复杂重排。另有不到10个错义突变导致CHM致病^[7]。致病突变也有可能位于深内含子或启动子区域。对于具有典型表现的患者如果常规基因检测方式没有阳性发现,需要考虑到这些区域的变异。

2.2 病理生理学机制

REP1对于Rab蛋白家族的活化是至关重要的。Rab是Ras超家族中的一员,是调控细胞内所有囊泡运输过程的关键蛋白^[8-9]。而REP1的作用是从细胞浆中捕获游离的Rab,并将之呈递给Rab geranyl-geranyl转移酶(RabGGTase),其自身是RabGGTase的一部分,最终作用是完成Rab的异戊烯化^[10]。经过蛋白的修饰作用,活化的Rab获得调控囊泡形成、运动、对接和融合等过程的能力^[9]。所有已报道的CHM基因突变都导致REP1完全缺失或者无功能^[6]。

目前主流观点认为RPE是该病首先累及的靶细胞^[11]。吞噬体成熟障碍所致的光感受器细胞外节清除延迟^[12-13],以及随后RPE内代谢产物累积引起的细胞毒性是最可能的致病机制。但具体的致病机制仍未明确。

虽然REP1在人体组织中广泛表达,但CHM基因突变只表现出眼部症状,其原因可能在于其他组织中存在REP2来替代REP1的功能。REP2是CHML(CHM-

like)基因的产物,与REP1的氨基酸序列高度保守^[14]。

3 CHM临床表现、辅助检查及诊断

3.1 临床表现

3.1.1 男性患者的临床表现 患者通常以儿童期出现的夜盲为首发症状,随后出现进行性的周边视野缺损,影响到黄斑时出现中心视力下降。一项纳入超过1 000只眼的荟萃分析显示,患者视力恶化的折点年龄为39岁,39岁前每年下降0.33个字母,39岁后每年下降1.23个字母^[14]。基于国人CHM患者的自然病程研究发现,中国患者视力恶化的折点年龄可能更早、进展速率可能更快^[15-16]。CHM患者后囊下白内障的发生率与视网膜色素变性类似。也有黄斑囊样水肿的报道。

男性患者眼底主要表现为:早期,眼底中周部可出现点片状的视网膜、脉络膜毛细血管层萎缩;萎缩范围逐渐从中周部向后极部、周边部发展,逐渐暴露出脉络膜大血管,黄斑区呈“岛样”残留;晚期,病变累及黄斑区,脉络膜大血管萎缩并消失,露出巩膜白色反光。在出现夜盲数十年后病变可逐渐累及黄斑,最终黄斑完全萎缩^[17](图1)。

3.1.2 女性携带者的临床表现 该病女性携带者一般无症状,或仅有屈光不正,视力轻度减退;有些女性携带者在中年后出现暗视力异常,甚至周边视野缺损^[18];偶有女性携带者临床表现重,类似于男性患者^[19]。

女性携带者的眼底通常表现出细颗粒或粗颗粒的、“马赛克样”RPE脱色素或萎缩。这种眼底改变可以被Lyon假说^[20]所解释,即雌性哺乳动物的2条X染色体在胚胎发育早期随机失活,来源于胚胎时期的不同细胞系可以表达突变的、或正常的CHM等位基因,从而发育为眼底病变的、或正常的细胞丛^[21-22]。偶有表型严重的女性携带者眼底呈“地图样”改变或类似于男性患者的改变,这种严重的表型推测与X染色体的偏态失活有关。若X染色体的偏态失活发生在胚胎早期,可能导致类似男性的眼底表现,因为大多数或所有RPE细胞均受到异常的X染色体影响;若X染色体的偏态失活发生在胚胎后期,可能导致“地图样”萎缩,因为异常的RPE细胞局部克隆扩增从而出现RPE萎缩的融合斑^[23]。

3.2 辅助检查

对于CHM患者及携带者,辅助检查主要针对于视网膜结构及功能进行评估。

3.2.1 男性患者的辅助检查表现 光相干断层扫描(OCT):OCT可以显示出视网膜结构紊乱、脉络膜血管丢失以及边界清晰的外层视网膜(包括RPE/Bruch复合体带、嵌合体带、光感受器细胞外节、椭圆体带、外核层及Helen纤维层)的丢失。椭圆体带宽度或

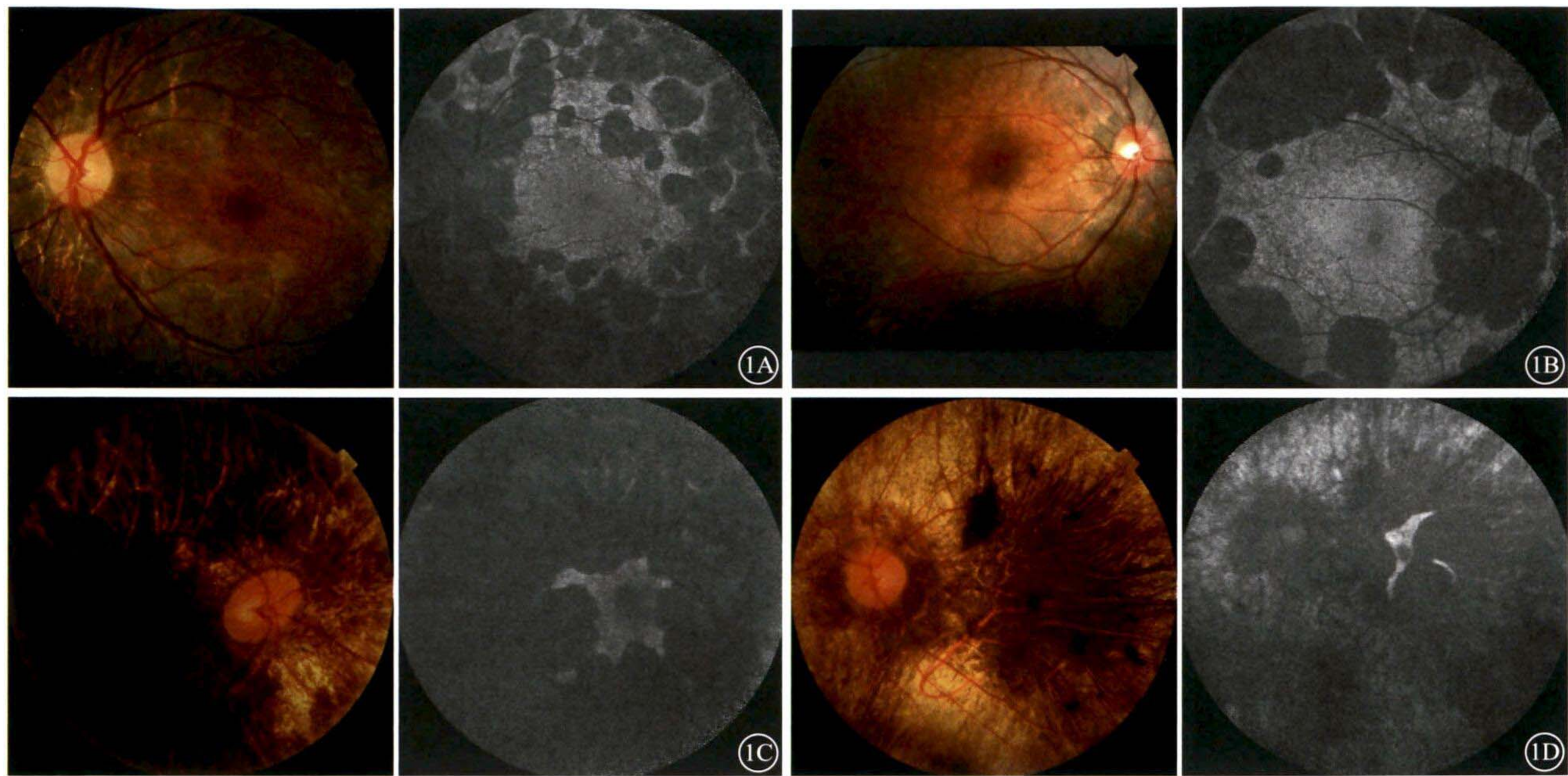


图 1 4名不同年龄CHM男性患者彩色眼底像及眼底自发荧光像 左图为彩色眼底像，右图为眼底自发荧光像。1A~1D分别示 8、18、24、44岁患者。均表现出程度不同的视网膜脉络膜萎缩 CHM：无脉络膜症

面积可作为评价CHM病情的指标之一^[24]。90%以上的CHM患者可在变形区边缘发现外层视网膜管样结构^[11]，推测是因RPE功能障碍导致光感受器外节膜盘丢失形成。脉络膜变薄在CHM早期即可出现。黄斑囊样改变、脉络膜新生血管也有被报道。巩膜小凹/管道是一种与RPE、脉络膜和巩膜中断相关的巩膜扩张，多出现在睫状后动脉进入巩膜的入口周围，近来被认为是CHM病情严重的标志之一^[25-26]。

眼底自发荧光（FAF）：蓝波或短波长自发荧光成像使用486 nm激光激发RPE细胞中的内源性荧光团（脂褐素），可显示出变性的RPE区域。CHM患者的FAF成像可显示出中周部开始的斑片状弱自发荧光区，边缘逐渐向后极部、周边部进展，“岛样”残留的黄斑区在FAF上显示出“星状”的“岛样”自发荧光区^[27]。FAF成像是检测CHM病情进展的可靠指标之一^[28]。

视野：使用静态或动态视野计来评估CHM的视野状态，可观察到与变性区域相对应的视野缺损。

微视野：微视野检查是在眼底实时成像下运用追踪眼球运动的功能，测试中心10°视野范围内某一特定位置的黄斑区光敏感度。CHM患者的微视野检查可显示黄斑区某一些点位的光敏感度降低，可提供点对点的、结构与功能对应的病情评估信息。

全视野视网膜电图（ffERG）：ffERG是视网膜对光刺激产生的综合平均电反应。CHM患者在ffERG上表现出进行性的视杆细胞、视锥细胞功能障碍：患者早期可正常；大多数20~30岁患者明视反应中度至重度下降，暗视反应严重下降或记录不到；最终呈熄灭型。

全视野光敏感度阈值（FST）：该检查是通过检测全视野范围内能够识别的最低光亮度来反映视网膜的光敏感度，是目前国际上基因治疗临床试验应用的主要评估手段之一。其可以对CHM中的残留视杆细胞和视锥细胞的功能进行定量^[29]，且与中央视网膜结构和功能的测量指标高度相关。

色觉：色觉检查主要反应视锥细胞功能，临床常用的包括Hardy-Rand-Rittler假单色图片、Farnsworth-Munsell 100 Hue或D15测试。部分CHM患者在早期即可出现色觉功能异常^[30]。晚期的色觉异常与视力损伤密切相关^[31]。

3.2.2 女性携带者的辅助检查表现 依据多模态视网膜成像，可将女性携带者的眼底表现分为4种类型：细颗粒改变、粗颗粒改变、“地图样”改变、男性样改变^[23,32]（图2）。不同严重程度者在辅助检查上也有不同的表现。

OCT：女性携带者的OCT可完全正常，也可出现局限性的外层视网膜结构丢失，严重者与男性患者的表现相似。

FAF：可显示出与眼底RPE脱色素或萎缩区相对应的、斑驳样弱自发荧光区^[19,32]。表型严重的女性携带者其FAF可与男性患者类似。

视野：大部分女性携带者的视野正常，少部分表型严重的女性携带者可有类似于男性患者的视野缺损。

ffERG：大部分女性携带者的ffERG正常，少部分表现为振幅降低^[33]。

色觉：少部分女性携带者可有色觉异常。

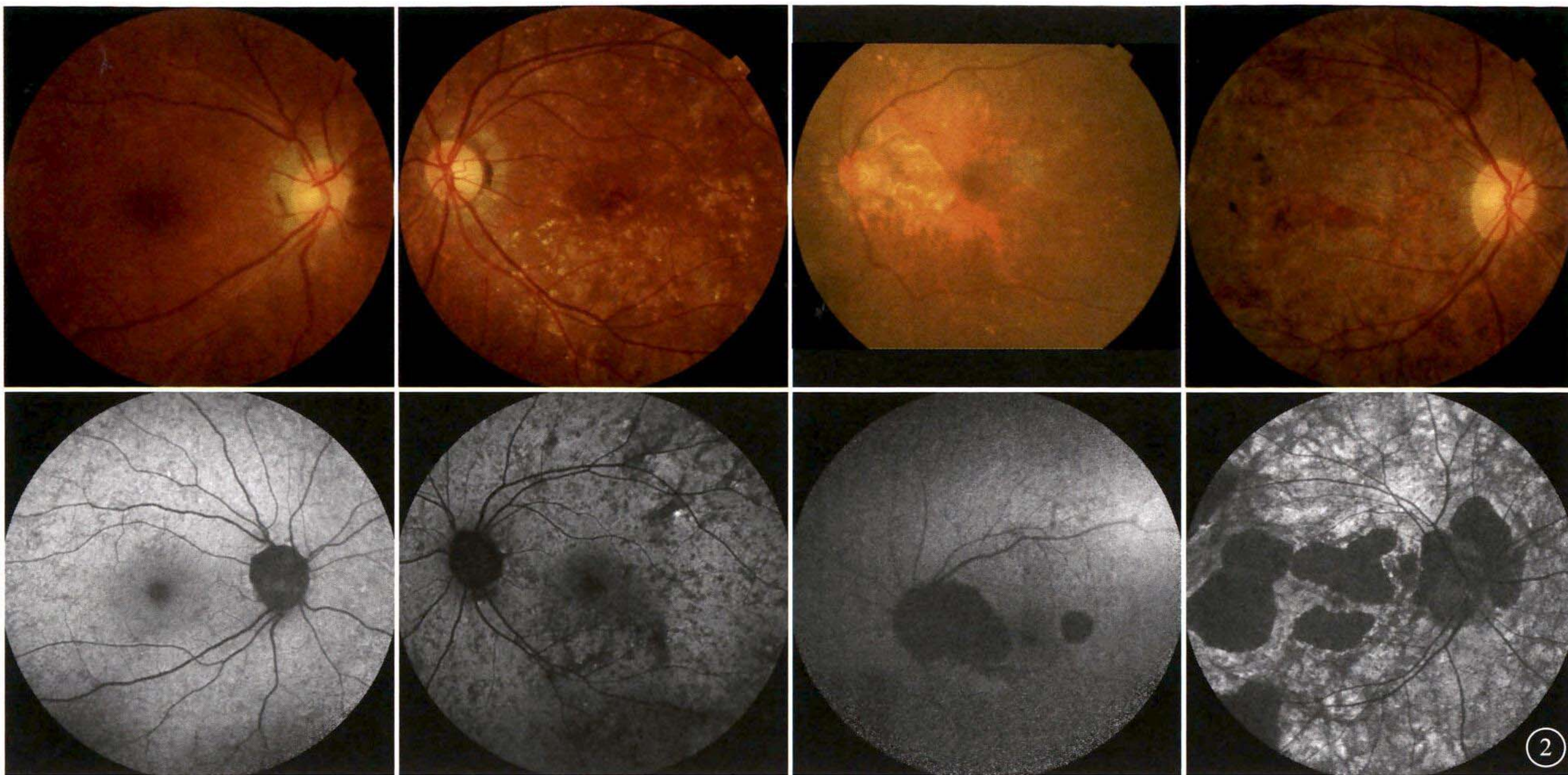


图2 CMH女性携带者彩色眼底像及眼底自发荧光像 上图为彩色眼底像，下图为眼底自发荧光像。从左至右分别表现为细颗粒改变、粗颗粒改变、“地图样”改变、“地图样”改变 CMH：无脉络膜症

3.3 CHM的诊断

3.3.1 CHM的疑诊 对于具有以下临床表现及家族史的男性应考虑到CHM的诊断。临床表现：以夜盲为首发症状；特征性的眼底表现（详见本共识“3.1.1 男性患者的临床表现”部分）；ffERG检查提示符合视杆-视锥细胞营养不良的退化模式；周边视野缺损表现为环形暗点，通常与眼底的病变范围相一致；黄斑中心凹的结构及功能在晚期前均能保留。有家族史，且符合X连锁隐性遗传的特征；但无明确家族史并不能排除该诊断的可能性。

3.3.2 CHM的确诊 CHM的确诊是在临床疑诊的基础上通过分子遗传学方法检测到CHM基因上具有半合子致病变异。

分子遗传学检测可以包括基因靶向检测（单基因检测和多基因检测）和基因组检测（全外显子测序和全基因组测序）。如果临床医生已经怀疑是CHM，可以使用单基因检测，对于尚未考虑CHM的诊断，可以使用多基因检测或基因组检测。

单基因检测：通常首先进行CHM基因的二代测序分析，以检测小的、基因内部的缺失/插入突变、错义突变、无义突变和剪切位点突变。约75%的CHM患者具有上述类型的突变^[34-35]。如果通过二代测序未检测到突变，需考虑靶向基因的缺失/重复分析，以检测外显子或整个基因的缺失、插入、重复或重排。方法包括：定量聚合酶链反应（PCR）、长程PCR、多重连接依赖探针扩增和针对检测单外显子缺失或重复的基因靶向微阵列。约25%的CHM患者具有外显子或整个基

因的缺失或重复^[36-37]。

基因组检测：基因靶向检测需要临床医生确定目标基因，而基因组检测则不需要。那些未考虑CHM临床诊断的患者更需要进行基因组检测。

4 鉴别诊断

4.1 回旋状脉络膜视网膜萎缩

回旋状脉络膜视网膜萎缩是一种罕见的常染色体隐性遗传的视网膜营养不良，由鸟氨酸转氨酶缺陷引起，患者的血浆鸟氨酸浓度升高。患者同样会出现夜盲、视野缩窄、视力下降的症状，且其眼底向后极部逐渐发展的斑片状脉络膜视网膜萎缩与CHM非常相似，但近视、后囊下白内障在回旋状脉络膜视网膜萎缩发生率较CHM更高。可通过血浆鸟氨酸检测、临床表现、家族史、基因检测与CHM进行鉴别。

4.2 非综合征性的视网膜色素变性

视网膜色素变性的夜盲、视野缩窄、视力下降的症状与CHM非常相似，这两类疾病晚期的眼底表现（视网膜脉络膜萎缩）也非常相似。可通过早期眼底、基因检测进行鉴别。

4.3 Bietti结晶样视网膜变性

Bietti结晶样视网膜变性是一种常染色体隐性遗传的、由CYP4V2基因致病变异引起的视网膜脉络膜变性，其特征性改变为眼底的黄白色结晶颗粒，但晚期患者多因结晶颗粒消失以及视网膜脉络膜的广泛萎缩而与CHM非常相似。可通过早期眼底改变、遗传方式以及基因检测进行鉴别。

4.4 涉及到CHM基因改变的综合征

如果X染色体发生了包含Xq21区域的大片段基因缺失,患者可出现CHM的眼部表现,同时合并认知障碍、耳聋、骨骼畸形、唇腭裂等其他异常^[38]。

4.5 具有相似眼底表现的综合征

具有相似眼底表现的综合征,如Oliver-MacFarlane综合征(一种继发于PNPLA6基因双等位基因变异的综合征,表现为睫毛粗长、身材矮小、视网膜变性)^[39]、Kearns-Sayre综合征(KSS,由于线粒体DNA缺失所致的综合征,其弥漫性脉络膜视网膜萎缩的表现与晚期CHM相似;鉴别点在于KSS具有进行性眼外肌麻痹、小脑性共济失调、心脏传导异常、脑脊液中蛋白升高和肌肉活体组织检查中显微镜下线粒体异常)^[40]。

4.6 药物毒性

镇静药物甲硫哒嗪可因药物毒性引起夜盲、视网膜脉络膜变性。可依据精神病史、药物使用史进行鉴别。

5 CHM基因型与临床表型的相关性

目前尚不能证明CHM存在基因型与临床表型间的相关性。

6 CHM的治疗与预后

6.1 规律病情评估

患者需进行规律的眼科随诊,以对病情进展做出评估。包括进行最佳矫正视力、色觉、裂隙灯显微镜、散瞳眼底、OCT、FAF、视野检查。在随诊过程中,ffERG并不必要,尤其对于初诊ffERG已呈熄灭型的患者。FST对于量化视网膜功能的进展十分重要,尤其对于ffERG已呈熄灭型的患者,FST仍可获得有效信息。

6.2 患者教育

建议患者户外佩戴墨镜以避免紫外线暴露,戒烟以避免与黄斑变性相关的危险因素。均衡饮食,适当摄入新鲜水果、绿叶蔬菜,必要时补充抗氧化维生素。矫正屈光不正、佩戴低视力助视器,必要时进行低视力服务。必要时提供咨询,帮助患者应对抑郁、丧失行动能力、失业等问题。

6.3 遗传咨询

CHM以X连锁方式遗传。男性患者会把致病变异传递给所有的女儿,而不会传递给儿子。女性携带者在每次怀孕时有50%的概率传递致病变异:遗传到致病变异的男性将会患病,而遗传到致病变异的女性将会成为携带者。一旦确认先证者存在CHM基因的致病变异,需对该家庭进行遗传咨询,并对具有患病及携带致病变异风险的家族成员进行基因检测,对高风险的

怀孕进行产前检测。

6.3.1 先证者的父母 先证者的父亲通常不会患病或携带致病变异。先证者的母亲一定携带致病变异,即为携带者。先证者母亲的家族成员(包括其父亲、男性同胞、女性同胞的儿子)亦有可能是CHM患者。需注意的是,如果一个女性生育了CHM患者而她的其他家族成员中没有患者,又或者在女性外周血细胞的DNA中没有检测到先证者儿子的突变时,需考虑到该女性具有生殖细胞嵌合体。

6.3.2 先证者的同胞 先证者的男性同胞有50%的概率是患者,先证者的女性同胞有50%的概率是携带者。需注意的是,如果先证者的母亲具有生殖细胞嵌合体,先证者的男性同胞是患者的概率要低于50%。

6.3.3 先证者的子女 先证者的所有女儿均是携带者,但先证者的儿子不会患病。

6.4 基因治疗

由于CHM具有cDNA较小(1.96 kb)、自然病程进展较慢、患者不存在弱视/发育异常、视网膜下腔为免疫赦免区域等优势,使得CHM是进行基因治疗的理想疾病模型。基因治疗的策略是通过将正常基因导入到患者体内,修复或替换缺陷基因,从而治疗疾病。近十余年间,全球范围内近10项针对CHM的基因治疗项目处于临床试验阶段(表1)([https:// clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))。

其中唯一到达3期临床试验的是STAR研究(NightStar/Biogen, NCT03496012),评估了视网膜下注射腺相关病毒2.REP1对于晚期CHM患者的安全性及有效性。但遗憾的是,该临床试验宣布未达到主要治疗终点,即治疗后12个月患者最佳矫正视力较基线提高15个字母及以上的目标。尽管该研究未达到主要和次要终点,但治疗组却表现出临床获益的趋势。这个结果引发业界关于如何选择治疗终点的激烈讨论,尤其对于处于不同病情阶段的患者,如何选择恰当的治疗终点。另外,包括载体类型、载体剂量、手术技术、围术期抗炎方面的优化,均需要进一步论证。

6.5 其他治疗

约30%的CHM基因突变为无义突变,导致翻译的提前终止,因而无义抑制治疗可能是一种可行的选择。无义抑制治疗是指通过竞争性结合近同源tRNA促进提前终止的密码子(PTC)的核糖体通读^[41]。具有通读活性的化合物包括传统氨基糖苷类、毒性较小氨基糖苷类衍生物、非氨基糖苷类小分子药物和小分子的通读化合物。尽管PTC124已用于治疗由无义突变引起的杜氏肌营养不良症,且在chmru848斑马鱼模型中

表 1 CHM基因治疗临床试验

启动时间	申办者	临床试验编号	试验分期	载体	注射部位
2011年	Nightstar/Biogen	NCT01461213	1/2	rAAV2.REP1	视网膜下
2017年	Nightstar/Biogen	NCT03507686（GEMINI研究）	2	rAAV2.REP1	视网膜下
2017年	Nightstar/Biogen	NCT03496012（STAR研究）	3	rAAV2.REP	视网膜下
2015年	Spark Therapeutics公司	NCT02341807	1/2	AAV2.hCHM	视网膜下
2015年	加拿大抗盲基金会	NCT02077361	1/2	rAAV2.REP1	视网膜下
2015年	美国佛罗里达Bascom Palmer	NCT02553135	2	AAV2.REP1	视网膜下
2016年	牛津大学	NCT02407678	2	rAAV2.REP1	视网膜下
2016年	德国图宾根	NCT02671539（THOR研究）	2	rAAV2.REP1	视网膜下
2020年	4D Molecular公司	NCT04483440	1	4D-110 AAV.hCHM	玻璃体腔

注：CHM：无脉络膜症；AAV：腺相关病毒；rAAV：重组AAV

显示出对REP1功能的改善，但在人类患者细胞中未观察到这种现象^[42]。

7 小结

CHM是一种由CHM基因突变所导致的罕见遗传性视网膜疾病，其病程进行性加重，尤其对男性患者造成显著视力损害。当前对CHM的确切发病机制尚未完全阐明，针对该病尚缺乏获批的有效治疗手段，基因治疗为这一领域带来了新的曙光。通过将正常CHM基因导入患者体内，以替代异常基因的功能，从而有望修复受影响的细胞和组织。然而，这一领域的挑战包括如何精确靶向视网膜细胞、提高基因传递效率以及设定合理的临床试验终点等难题，迄今为止，虽然已有初步的临床试验数据，但基因治疗的实际效果尚未达到理想的恢复水平。尽管当前面临诸多挑战，我们仍寄望于通过持续不断的科研努力和技术进步，优化基因治疗策略并探索新型治疗方法，最终为CHM患者带来根本性的治疗变革。

参与共识意见形成的专家小组成员（按姓氏拼音排序）

- 韩筱煦 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科（执笔人）
- 金子兵 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所
- 雷 博 河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所
- 李 琳 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
- 李宁东 上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院眼科
- 李世迎 厦门大学附属翔安医院眼科
- 李 杨 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所

- 陆 方 四川大学华西医院眼科
- 沈 吟 武汉大学人民医院眼科
- 盛迅伦 甘肃爱尔眼视光医院
- 睢瑞芳 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科（执笔人）
- 杨丽萍 北京大学第三医院眼科
- 杨正林 四川省人民医院眼科
- 尹卫靖 河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所
- 张清炯 中山大学中山眼科中心
- 赵 晨 复旦大学附属眼耳鼻喉医院眼科
- 赵明威 北京大学人民医院眼科
- 赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院眼科
- 利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

8 参考文献

[1] van Schuppen SM, Talib M, Bergen AA, et al. Long-term follow-up of patients with choroideremia with scleral pits and tunnels as a novel observation[J]. Retina, 2018, 38(9): 1713-1724. DOI: 10.1097/iae.0000000000001844.

[2] Heon E, Alabduljalil T, Iii DB, et al. Visual function and central retinal structure in choroideremia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(9): 377-387. DOI: 10.1167/iovs.15-18421.

[3] MacDonald IM, Smaoui N, Seabra MC. Choroideremia[M]//Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. Gene Reviews. Seattle WA: University of Washington, Seattle, 1993.

[4] van den Hurk JA, Schwartz M, van Bokhoven H, et al. Molecular basis of choroideremia (CHM): mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene[J]. Hum Mutat, 1997, 9: 110-117. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:2<110::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D.

[5] van Bokhoven H, van den Hurk JA, Bogerd L, et al. Cloning and characterization of the human choroideremia gene[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3(7): 1041-1046. DOI: 10.1093/hmg/3.7.1041.

[6] MacDonald IM, Russell L, Chan CC. Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature[J]. Surv Ophthalmol, 2009, 54(3): 401-407. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.02.008.

[7] Han RC, Fry LE, Kantor A, et al. Is subretinal AAV gene replacement still the only viable treatment option for

- choroideremia[J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2021, 9(1): 13-24. DOI: 10.1080/21678707.2021.1882300.
- [8] Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(2): 107-117. DOI: 10.1038/35052055.
- [9] Seabra MC, Wasmeier C. Controlling the location and activation of Rab GTPases[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(4): 451-457. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.06.014.
- [10] Seabra MC, Ho YK, Anant JS. Deficient geranylgeranylation of Ram/Rab27 in choroideremia[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(41): 24420-24427. DOI: 10.1074/jbc.270.41.24420.
- [11] Xue K, Oldani M, Jolly JK, et al. Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(8): 3674-3684. DOI: 10.1167/iovs.15-18364.
- [12] Gordiyenko NV, Fariss RN, Zhi C, et al. Silencing of the CHM gene alters phagocytic and secretory pathways in the retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1143-1150. DOI: 10.1167/iovs.09-4117.
- [13] Duong TT, Vasireddy V, Ramachandran P, et al. Use of induced pluripotent stem cell models to probe the pathogenesis of choroideremia and to develop a potential treatment[J]. *Stem Cell Res*, 2018, 27: 140-150. DOI: 10.1016/j.scr.2018.01.009.
- [14] Shen LL, Ahluwalia A, Sun M, et al. Long-term natural history of visual acuity in eyes with choroideremia: a systematic review and meta-analysis of data from 1004 individual eyes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(2): 271-278. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316028.
- [15] Han X, Wu S, Li H, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of a cohort of Chinese patients with choroideremia[J]. *Retina*, 2020, 40(11): 2240-2253. DOI: 10.1097/iae.0000000000002743.
- [16] Song Y, Chen C, Xie Y, et al. Clinical and genetic findings in a Chinese cohort with choroideremia[J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(3): 459-466. DOI: 10.1038/s41433-022-01950-6.
- [17] Krill AE. Atrophic macular changes with emphasis on hereditary aspects[J]. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1972, 92: 419-447.
- [18] Kärnä J. Choroideremia. A clinical and genetic study of 84 Finnish patients and 126 female carriers[J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1986, 176: 1-68.
- [19] Jauregui R, Park KS, Tanaka AJ, et al. Spectrum of disease severity and phenotype in choroideremia carriers[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 77-86. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.06.002.
- [20] Beaufrère L, Rieu S, Hache JC, et al. Altered rep-1 expression due to substitution at position +3 of the IVS13 splice-donor site of the choroideremia (CHM) gene[J]. *Curr Eye Res*, 1998, 17(7): 726-729.
- [21] Preising MN, Wegscheider E, Friedburg C, et al. Fundus autofluorescence in carriers of choroideremia and correlation with electrophysiologic and psychophysical data[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1201-1209. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.016.
- [22] Mura M, Sereda C, Jablonski MM, et al. Clinical and functional findings in choroideremia due to complete deletion of the CHM gene[J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(8): 1107-1113. DOI: 10.1001/archophth.125.8.1107.
- [23] Yusuf IH, MacLaren RE. Choroideremia: toward regulatory approval of retinal gene therapy[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2023, 13(12): a041279[2023-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37277205/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a041279.
- [24] Hariri AH, Velaga SB, Girach A, et al. Measurement and reproducibility of preserved ellipsoid zone area and preserved retinal pigment epithelium area in eyes with choroideremia[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 179: 110-117. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.05.002.
- [25] Harvey CM, Whitmore SS, Critser DB, et al. Scleral pits represent degeneration around the posterior ciliary arteries and are signs of disease severity in choroideremia[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(4): 746-754. DOI: 10.1038/s41433-019-0599-4.
- [26] Cunningham CM, Critser DB, Han IC. Swept-source OCT of a scleral tunnel in choroideremia[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(6): 806. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.010.
- [27] Hariri AH, Ip MS, Girach A, et al. Macular spatial distribution of preserved autofluorescence in patients with choroideremia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(7): 933-937. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312620.
- [28] Jolly JK, Edwards TL, Moules J, et al. A qualitative and quantitative assessment of fundus autofluorescence patterns in patients with choroideremia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4498-4503. DOI: 10.1167/iovs.15-18362.
- [29] Dimopoulos IS, Freund PR, Knowles JA, et al. The natural history of full-field stimulus threshold decline in choroideremia[J]. *Retina*, 2018, 38(9): 1731-1742. DOI: 10.1097/iae.0000000000001764.
- [30] Jolly JK, Groppe M, Birks J, et al. Functional defects in color vision in patients with choroideremia[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4): 822-831. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.018.
- [31] Seitz IP, Jolly JK, Dominik Fischer M, et al. Colour discrimination ellipses in choroideremia[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(4): 665-673. DOI: 10.1007/s00417-018-3921-0.
- [32] Edwards TL, Groppe M, Jolly JK, et al. Correlation of retinal structure and function in choroideremia carriers[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1274-1276. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.036.
- [33] Syed R, Sundquist SM, Ratnam K, et al. High-resolution images of retinal structure in patients with choroideremia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 950-961. DOI: 10.1167/iovs.12-10707.
- [34] McTaggart KE, Tran M, Mah DY, et al. Mutational analysis of patients with the diagnosis of choroideremia[J]. *Hum Mutat*, 2002, 20(3): 189-196. DOI: 10.1002/humu.10114.
- [35] van den Hurk JA, van de Pol DJ, Wissinger B, et al. Novel types of mutation in the choroideremia (CHM) gene: a full-length L1 insertion and an intronic mutation activating a cryptic exon[J]. *Hum Genet*, 2003, 113(3): 268-275. DOI: 10.1007/s00439-003-0970-0.
- [36] Chi JY, MacDonald IM, Hume S. Copy number variant analysis in CHM to detect duplications underlying choroideremia[J]. *Ophthalmic Genet*, 2013, 34(4): 229-233. DOI: 10.3109/13816810.2012.752016.
- [37] Zhou Q, Yao F, Han X, et al. Rep1 copy number variation is an important genetic cause of choroideremia in Chinese patients[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 164: 64-73. DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.016.
- [38] Poloschek CM, Kloeckener-Gruissem B, Hansen LL, et al. Syndromic choroideremia: sublocalization of phenotypes associated with Martin-Probst deafness mental retardation syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 4096-4104. DOI: 10.1167/iovs.08-2044.
- [39] Kmoch S, Majewski J, Ramamurthy V, et al. Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5614. DOI: 10.1038/ncomms6614.
- [40] Kabunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 303-310. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.038.
- [41] Richardson R, Smart M, Tracey-White D, et al. Mechanism and evidence of nonsense suppression therapy for genetic eye disorders[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 155: 24-37. DOI: 10.1016/j.exer.2017.01.001.
- [42] Moosajee M, Tracey-White D, Smart M, et al. Functional rescue of REP1 following treatment with PTC124 and novel derivative PTC-414 in human choroideremia fibroblasts and the nonsense-mediated zebrafish model[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3416-3431. DOI: 10.1093/hmg/ddw184.

(收稿日期: 2024-02-29)
(本文编辑: 杨婷婷)