

# 医学外显子测序对眼皮肤白化病2型的诊断及遗传分析

刘渊<sup>1</sup> 黄菊<sup>2</sup> 谢素贞<sup>3</sup> 王兴旺<sup>1</sup> 李发科<sup>1</sup> 丁红珂<sup>1</sup> 曾玉坤<sup>1\*</sup>

(1. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442; 2. 广东省妇幼保健院 生殖健康与不孕症科, 广东 广州 511442; 3. 广东省妇幼保健院 眼科, 广东 广州 511442)

**【摘要】目的** 利用医学外显子测序技术对眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism, OCA)2型进行诊断及家系遗传分析,为先证者家庭提供遗传学病因诊断和再生育风险评估。**方法** 2021年因不孕症来广东省妇幼保健院就诊的一对夫妇,经体外试管婴儿辅助生殖技术后出生疑似白化病患儿,患儿家庭寻求病因及再生育风险咨询。本研究以此家系为研究对象,利用家系医学外显子测序技术对先证者及其父母进行检测及Sanger测序验证,通过生物信息学分析、数据库查询及位点分析,找到可能致病的基因变异,并对变异位点进行遗传模式分析。**结果** 医学外显子检测及Sanger测序验证,发现该先证者的OCA2(NM\_000275.3)基因存在两个表型相关变异且构成复合杂合变异;其中,位点c.632C>T(p.P211L)遗传自母亲,位点c.535A>G(p.K179E)遗传自父亲,符合OCA2型的遗传模式,经数据查询和变异分类评级,此两个变异均为可能致病变异位点。**结论** 本研究采用医学外显子测序成功对1例OCA2型患者进行了分子诊断,该患者携带两个遗传自父母可能致病变异,构成复合杂合变异。本研究结果为该先证者的致病原因和其父母再次生育提供了可靠的分子诊断和遗传咨询。同时,本案例中一个变异位点c.535A>G(p.K179E)目前相关报道病例不多,本研究为该变异提供了新的临床证据支持。

**【关键词】** 白化病;OCA2基因;医学外显子测序;遗传咨询

**【中图分类号】** R715.5 **【文献标识码】** A

## Molecular diagnosis and genetic analysis of Oculocutaneous Albinism Type 2 by using medical exome sequencing platform

Liu Yuan<sup>1</sup>, Huang Ju<sup>2</sup>, Xie Suzhen<sup>3</sup>, Wang Xingwang<sup>1</sup>, Li Fake<sup>1</sup>, Ding Hongke<sup>1</sup>, Zeng Yukun<sup>1\*</sup>

(1. Medical Genetics Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China; 2. Department of Reproductive Health and Infertility, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China; 3. Department of ophthalmology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China)

**【Abstract】Objective** To detect the pathogenic variants in OCA2 gene in a family with albinism by using medical exome sequencing technology, and provide genetic counseling for the family according to the result.

**Methods** In 2021, a couple with infertility was referred to our hospital for IVF treatment. After several cycles of IVF therapy, a boy with suspected albinism was born. Study was designed to find the cause of albinism for the family. By using trio-exome sequencing technology, we found 2 variants in OCA2 gene in the proband. Sanger sequencing validations for the two variants of OCA2 were performed basing on the DNA of the proband and his parents. Inheritance pattern was also analyzed after the validation

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.04.003

\* 通信作者:曾玉坤,Email:zengyukun071541@163.com

基金项目:广东省医学科研基金项目(A2020065)

experiments. **Results** Two phenotype-related compound heterozygous variants were found in *OCA2* (NM\_000275.3) gene in the proband, after medical exome sequencing and Sanger sequencing validations. Those two variants c. 632C>T (p. P211Lc) and c. 535A>G (p. K179E), were inherited from his mother and father, respectively. By searching the current database and variant classification, both of those two variants were determined as a likely pathogenic variants. **Conclusion** By using medical exome sequencing technology, we successfully detected two likely-pathogenic variants in a proband with OCA type 2. This combination of compound heterozygous variants were inherited from his parents. In this study, a reliable molecular diagnosis and genetic counseling were provided for both the proband and the next pregnancy of his family. Meanwhile, this case supplement the insufficient clinic literature for the rare variant of *OCA2* gene c. 535A>G (p. K179E).

**【Key words】** Albinism, *OCA2*, Medical exome sequencing, Genetic counseling

白化病(albinism)是一种遗传性疾病,是由于某个或某几个基因变异引起人体黑色素合成障碍而导致毛发、皮肤色素缺乏,眼睛异常等特征,该病以常染色体隐性遗传为主。临床上,根据表型累及的范围,可将白化病分为非综合征型和综合征型两大类。非综合征型包括眼白化病(ocular albinism, OA)和眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism, OCA),前者的表型仅累及眼部<sup>[1]</sup>,后者主要表现累及眼睛和皮肤,眼睛异常表型为视网膜、虹膜和瞳孔淡粉色,伴有视力低下、畏光和眼球震颤等;皮肤和毛发同样因黑色素缺乏呈白色或黄白色等。根据致病基因不同,可分为7型(OCA1-OCA7)。除非综合征型白化病外,还有综合征型的白化病,如Hermansky-Pudlak综合征(Hermansky-Pudlak syndrome, HPS)和Chedlak-Higashi综合征(Chedlak-Higashi syndrome, CHS),常伴有其他系统的异常<sup>[1]</sup>。

白化病具有高度的遗传异质性,目前已发现受累基因达20多个,全球范围类OCA2型白化病最多见,其致病基因OCA2变异在人群携带率高,与TYR基因具有热点区域不同,OCA2基因疾病相关变异较为分散,目前并未发现热点突变或热点区域<sup>[2, 3]</sup>。由于白化病致病基因多且复杂,采用常规的分子手段,如一代测序无法全面分析到所有相关基因,无法保证病因诊断的时效性。基于高通量测序(next-generation sequencing, NGS)平台的panel测序或外显子测序(exome sequencing, ES)所覆盖的基因较全面,能快速找到致病基因,近几年已广泛

运用于遗传学疾病的诊断中。本研究采用医学外显子测序对一个白化病家系进行分析,找到了可能的致病变异位点,丰富了OCA2基因相关罕见变异位点的临床证据,也为该家庭预防白化病再发风险提供了可靠的优生遗传指导。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 先证者母亲32岁时,因不孕症在广东省妇幼保健院就诊,多个治疗周期后行体外受精胚胎移植成功受孕,孕期行母外周血血清学筛查,结果提示18三体高风险,进而行产前染色体微阵列分析,结果显示未见异常。先证者出生后发色白中带淡黄,3个月龄行常规保健时,被发现双眼追视欠佳。眼科检查发现双眼眼底视网膜呈白化病样改变。先证者父母非近亲婚姻,两方家族未存在白化病相关病史。先证者父母来我中心进行遗传咨询,准备借助胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)生育下一胎。

本文所涉及研究获得了广东省妇幼保健院审查委员会及伦理委员会的批准,批件号:广东省妇幼保健院医伦第201901140号。本研究所涉及的家系样本采集和检查均取得了患者及家属的书面知情同意。

### 1.2 实验方法

1.2.1 外周血DNA提取 知情同意后,采集先证者及其父母外周血2~4ml(EDTA抗凝),利用磁珠法(MagPure Fast Blood DNA LQ Kit,美基生物)提取基因组DNA。提取完成后,用NanoDrop超微量分光光度计测定,DNA浓度大于80ng/ $\mu$ l, A260/

A280 比值在 1.8~2.0 之间视为合格样本,将 DNA 保存于-20℃备用。

1.2.2 医学外显子测序 基因组 DNA 按照标准流程进行建库,包括定量、片段化、加接头、扩增、纯化、文库质检、液相探针杂交捕获等。建库所用的捕获探针覆盖了目前具有已知功能的 5289 种临床致病基因,其中包含 70 691 个编码区和 11 979 129 个碱基对。建库后使用 HiSeq2000 测序仪(Illumina, CA)进行测序。测序后获得的原始数据通过质检、过滤、比对、注释和统计分析。所有样本中,平均测序深度大于 200×,测序深度超过 10×的覆盖范围占 99%,超过 20×的覆盖范围占 99%,过滤后 total bases 大于 12G, Q30 bases 大于 85%。根据生信分析结果,对比 dbSNP 数据库和 HGMD 数据库找出可能的致病变异,变异位点解读规则参考 ACMG

遗传变异分类标准与指南。

1.2.3 Sanger 测序 针对高通量测序提示的可疑变异位点进行引物设计,特异扩增后行 Sanger 测序。将测序结果与数据库的序列进行比对,确定医学外显子测序发现的疑似致病变异。参考序列数据来自数据库 UCSC Genome Browser,序列版本号:GRCh37/hg 19。

## 2 结果

2.1 患儿体检时发现双眼追视欠佳,进一步眼科检查发现双眼眼底视网膜白化病样改变:双眼屈光间质透明,视盘界清,眼底血管无明显迂曲、扩张,双眼眼底色素极少,透见后方脉络膜血管,眼底呈橘红色样反光,黄斑结构不清。双眼视网膜平伏,未见出血、渗出、水肿及增殖等(图 1)。

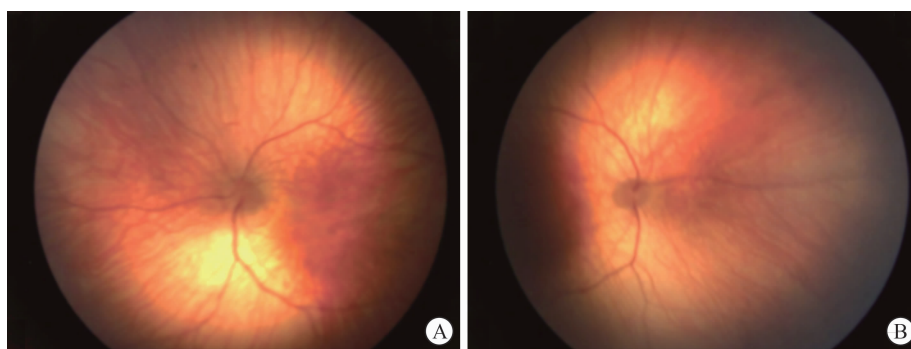


图 1 先证者眼底检查,视网膜呈白化病样改变(眼底呈橘红色反光、色素极少、脉络膜血管暴露明显、黄斑中心凹界限不清)

2.2 家系医学外显子测序 由于患儿在出生前已经做过羊水染色体微阵列分析,结果正常,排除了因染色体微缺失微重复导致的眼睛异常。知情同意后,先证者接受行家系医学外显子检测,着重分析眼皮肤白化病相关基因。经生物信息学分析,发现先证者 15 号染色体上 *OCA2* 基因存在变异位点。该基因位于 15q12-q13.1 区域,临床疾病相关经典转录本为 NM\_000275.3。此两个变异位点分别为 chr15:28267661,c.632C>T (p. P211L) 和 chr15:28267661,c.535A>G (p. K179E),分别遗传自母亲和父亲(图 2)。

2.3 一代测序验证及产前诊断结果 Sanger 测序验证结果显示,先证者 *OCA2* 基因发生变异,c.632C>T (p. P211L) 和 c.535A>G (p. K179E) 复合杂

合变异(图 3),分别遗传自母亲和父亲,与外显子测序结果一致。

2.4 突变位点分析 高通量测序共检出涉及 17 个基因的变异 18 个(*CDH3*, *CNGB1*, *CPAMD8*, *DHCR7*, *FAM20A*, *GCNT2*, *GJB2*, *NDUFS2*, *PMFBP1*, *RAB3GAP1*, *REEP6*, *STS*, *SERPINB7*, *TBL1X*, *TBXAS1*, *WDR73*, *OCA2*),其中与先证者目前临床表现相关的罕见变异 2 个:*OCA2* 基因中 c.632C>T (p. P211L)(母源)和 c.535A>G (p. K179E)(父源)。母源变异位点为第 6 个外显子中 c.632C>T 错义变异,导致第 211 个氨基酸从脯氨酸变为亮氨酸,属于胞外段拓扑结构域;父源变异位点也是错义变异,为第 5 个外显子中 c.535A>G,导致第 179 个氨基酸从赖氨酸脯氨酸变为谷氨酸,

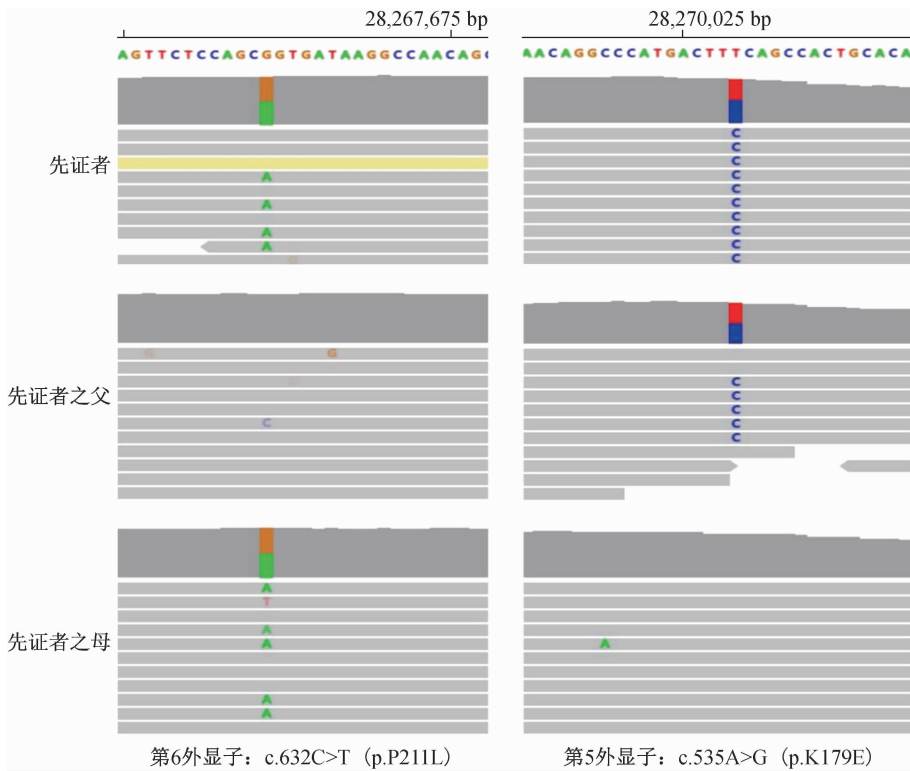


图2 医学外显子测序发现 OCA2 基因两个疾病相关变异分别位于第 6 外显子 c.632C>T (p.P211L) 和第 5 外显子 c.535A>G (p.K179E)

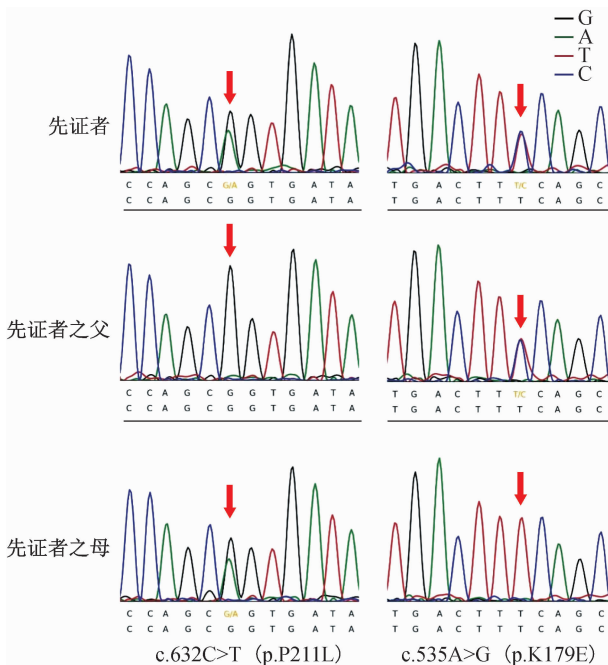


图3 先证者及其父母 OCA2 基因一代 Sanger 测序验证结果：复合杂合变异 c.632 C>T (p.P211L) 和 c.535 A>G (p.K179E) 分别遗传自母亲和父亲

属于胞质内拓扑结构域。gnomAD browser(V2.1.1)数据库显示此两个位点的群体总频率<0.01,属于罕见变异,均支持 PM2\_supp 证据;c.632C>T

和 c.535A>G 两个位点在物种间属于中度保守, MutationTaster 生物信息学分析认为均可能导致蛋白结构及功能异常,可能为致病性突变;经 polyphen-2 预测致病性可能大(图4), REVEL 预测值分别为 0.705 和 0.358,因此,软件预测可支持 c.632C>T 位点符合 PP3 证据评级。根据多个公开数据库显示,母源变异位点以 c.632C>T (p.P211L)复合杂合的状态在多个眼皮肤白化病相关临床病例中被报道过<sup>[4-7]</sup>,符合 PM3\_Strong 证据评级;关于父源的变异位点 c.535A>G (p.K179E)目前报道不多,据数据库显示共有 3 篇报道共 4 个家系涉及 c.535A>G 位点也在眼皮肤白化病相关临床病例中被报道过<sup>[8-10]</sup>,且均来自中国人群。Luo Dan 等学者<sup>[10]</sup>在 2014 年报道的 59 个 OCA 家系中,有两个家系存在涉及 c.535A>G 位点,一个为 27 岁男性患者,与 c.1182+1G>A(致病性变异)组成复合杂合,一个为 35 岁男性患者,携带 c.535A>G 纯合变异,其余两个家系显示 c.535A>G 分别与 c.2180T>C(意义不明变异)<sup>[8]</sup>,和 Ex20-22del(致病性变异)构成复合杂合<sup>[9]</sup>,因此 c.535A>G 的 PM3 证据评级可达到 PM3\_strong 级别。另外,此

两个变异组成复合杂合,结合患者的临床表型和家系分析,高度符合眼皮肤白化病遗传模式(PP4 证据)。综上所述,母源位点 c. 632C>T (p. P211L) 1 个 PM3\_Strong 证据+1 个 PM2\_supp 证据+1 个 PP4 证据+1 个 PP3 证据(图 4),父源位点 c. 535A

>G (p. K179E)1 个 PM3\_Strong 证据+1 个 PM2\_supp 证据+1 个 PP4 证据,两个变异位点均达到可能致病变异级别,可以认为此患儿所携带 OCA2 两个变异临床相关性强。

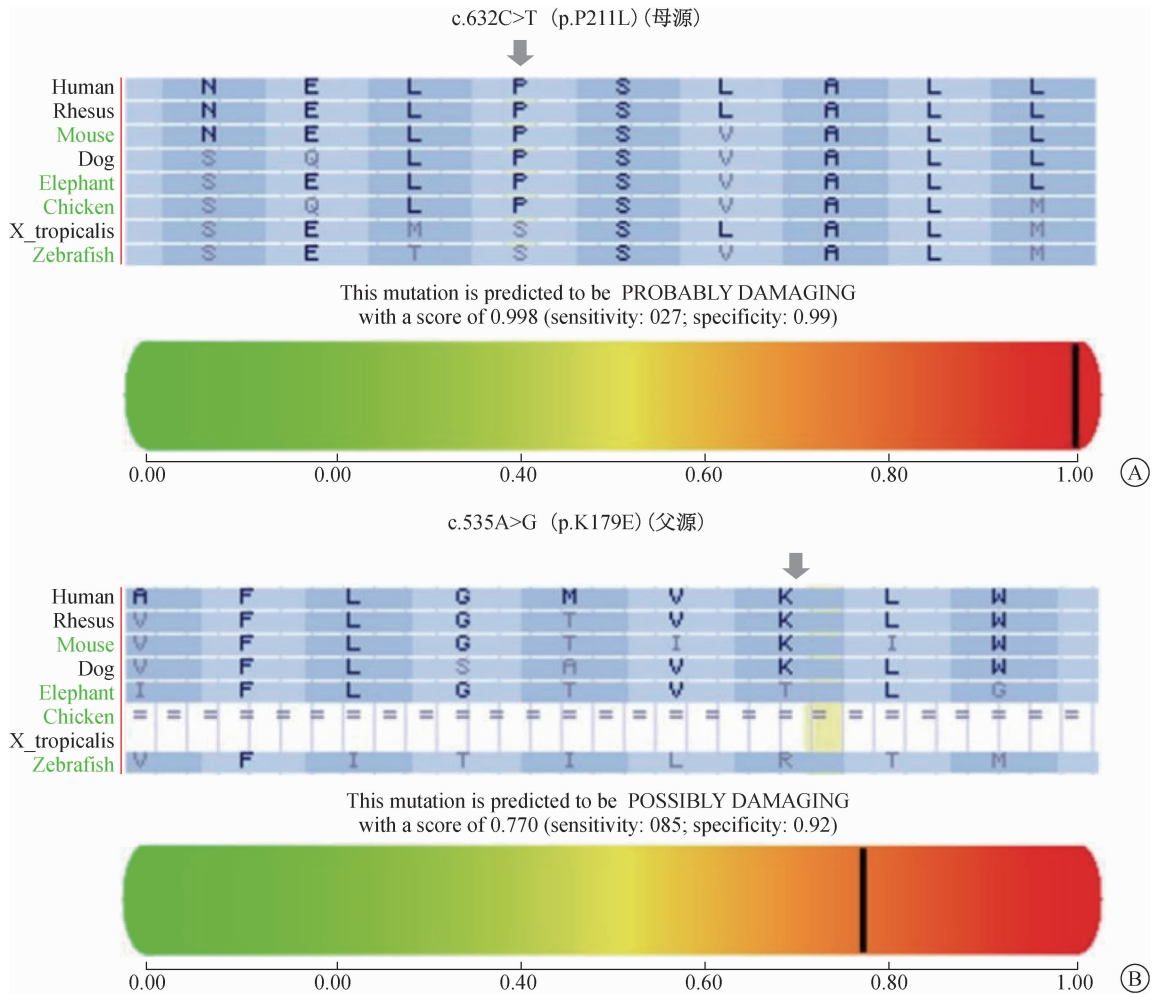


图 4 变异位点保守性分析及 polyphen-2 预测分析

A:母源位点 c. 632C>T 位点符合 PP3 证据评级;B:父源位点 c. 535A>G 不符合 PP3 证据

### 3 讨论

白化病总的发病率为 1/17 000-1/20 000,目前已发现相关基因有近 20 个<sup>[1]</sup>。由于不同基因致病的机制不一样,所导致临床表型有所差异,根据表型累及的范围,可将白化病可分为非综合征型和综合征型。非综合征型中,只累及眼部的 OA 相关基因为 GPR143<sup>[2]</sup>;累及眼和皮肤的 OCA 又可分为 7 型,每个类型涉及不同的基因,分别包括:TYR (COA1 型)、OCA2 (COA2 型)、TYRP1 (COA3

型)、SLC45A2 (COA4 型)、SLC24A5 (COA6 型)、LRMDA (COA7 型),其中 OCA 中的第 5 类,OCA5 型相关的基因定位在 4q24 区域,覆盖片段达 3.84 Mb,有 14 个候选基因,由于报道案例较少,具体致病基因还不确定<sup>[2]</sup>;伴随其他系统异常的综合征型白化病也涉及多个基因,包括:LYST, HPS1、AP3B1、HPS3、HPS4、HPS5、HPS6、DTNBP1、BLOC1S3、BLOC1S6、AP3D1<sup>[2]</sup>。在这些基因中,OCA2 基因变异是在全球人群范围内最常见的,大约 70 个人里面就有一个为 OCA2 变异携带个体<sup>[1]</sup>。

OCA2首次报道与眼皮肤白化病相关是在1993年由Rinchik等完成<sup>[11]</sup>,其位于15q12-q13.1区域,与小鼠同源,也称为P基因。OCA2基因组全长345kb,共含有25个外显子,编码产物称为P蛋白<sup>[12]</sup>。P蛋白为跨膜蛋白,主要在黑色素细胞表达,含有12个膜跨越区域。P蛋白的确切生理功能尚不清楚,已有的研究证据显示其对正常的色素沉着是必不可少的,主要认为它参与了酪氨酸运输,还有调节黑色素体的相对酸度等来参与皮肤颜色,眼睛颜色的控制<sup>[13-15]</sup>。据已有数据显示(UniProt, ClinVar, VarSome),OCA2基因共有642变异被收录,其中包含180多个致病性和可能致病性变异,主要包括96个为错义变异(53.0%),37个移码变异(20.4%),23个剪切位点变异(12.7%),9个无义变异(5.0%),7个框内缺失(4.0%),7个非编码区变异(4.0%),变异分散,无热点区域。OCA2这些变异以错义变异和功能丧失型变异为主,导致P蛋白关键区域结构改变,质量和功能下降和生成直接减少,从而影响下游酪氨酸的运输、黑素素调节及色素沉着等<sup>[16]</sup>。

由于白化病的致病基因多且杂,常规手段只能每个基因逐步排查,无法全面分析到所有基因,不能及时为患者家庭提供精确的病因诊断,特别当患儿父母已经再次妊娠的,寻求病因诊断的诉求最为迫切。另一方面,白化病目前还没有根治的方法,治疗上与其他遗传病一样,都是争取早发现,早期对症治疗。患者因皮肤、毛发、眼部的色素减少或缺失,极易受到紫外线辐射的损伤和皮肤癌的风险,患者早期确诊,定期预防性检查或对症治疗可以控制病情进一步发展<sup>[2,17]</sup>。OCA1型和OCA2型是常见的两种眼皮肤白化病,据报道在美国和中国白化病案例70%是OCA1型,OCA2型在全球范围类发病率是最高的,非洲南部地区的患病率接近1/3900,非洲裔美国人的患病率为1/10 000,高加索人的患病率为1/30 000<sup>[1,2]</sup>。相比OCA1型,OCA2型患者表型较轻,通常在出生后的3到6个月内被发现,患儿皮肤、毛发色素量少。随年龄增长,眼睛也开始发生变化,临床表现为视觉注意力不集中、眼球震颤和斜视等<sup>[2,18]</sup>,本案例中先证者为足月出生,生后3个月大时发现眼睛追光欠佳,来眼科行眼底检查发现为双眼眼底视网膜白化病样改变,眼科就诊后建议患儿每天户外活动2~3h(注意防晒),不看屏幕,

不开夜灯,每3-6月眼科复诊。除此,由于患儿父母正为下一次妊娠做准备,先证者病因查明需求迫切。

本研究中,我们采用医学外显子测序技术,同时筛查5289种临床致病基因后,发现先证者携带表型相关OCA2基因两个变异位点c.632C>T和c.535A>G,分别遗传自母亲和父亲。母源变异位点c.632C>T以复合杂合的状态在多个眼皮肤白化病相关临床病例中被报道过IVS24-1G>C<sup>[4]</sup>,c.2339-2A>C<sup>[19]</sup>,c.1211C>T<sup>[20]</sup>,c.1262G>C<sup>[21]</sup>,c.2140-2A>G<sup>[21]</sup>,c.808-3C>G<sup>[22]</sup>,致病可能性比较明确;父系来源的变异c.535A>G的相关报道相对较少,目前能查到的数据显示有3篇报道涉及4个案例,其中3个案例以复合杂合的状态携带<sup>[8-10]</sup>,1例为纯合状态<sup>[10]</sup>,所报道的4个案例均为成年患者,均出现皮肤、毛发、虹膜色素缺乏,存在眼球震颤、畏光和视力障碍<sup>[8-10]</sup>。本案例年龄较小,7个月龄就诊时显示患儿双眼正位,追光好,未引出斜视,眼球运动无明显受限,眼底检查仍提示为视网膜白化病样改变,我们将继续随访患儿视力发育情况,以及是否能观察到其他表型。白化病患者寿命与普通人无差异,因为地理区域紫外强度导致的皮肤癌会增加死亡的风险,专业的紫外防护可以降低风险,更多的是考虑到社会层面对白化病患儿的接受性,避免偏见、歧视或污化给患儿心理造成不可逆损害<sup>[1,2]</sup>。

OCA2型符合经典的常染色体隐性遗传模式。夫妻双方若同时为杂合携带者,下一代25%的机会同时遗传到父母的变异成为患者,有50%的机会成为携带者,有25%的机会完全正常<sup>[1,2]</sup>。如果家族中已知有家庭成员携带致病变异,则可以对高危亲属进行携带者检测,并对高危妊娠进行产前检测<sup>[18]</sup>。临床上,夫妻双方若同时为杂合携带者,再次妊娠建议辅助生殖受孕,或妊娠后行产前诊断。经遗传咨询和充分的风险告知后,本研究中先证者父母考虑进一步借助PGT做下一步妊娠计划。

基因测序技术发展迅速,特别NGS平台,目前已广泛应用于遗传性疾病的诊断。在NGS广泛应用之前,对白化病的诊断多为一代测序方法,先检测携带率高的变异基因,再检测其他可能基因变异,病因诊断时效性差,基因覆盖范围也存在局限性。临床上,往往存在一些家庭,先证者原因都没有明确,已经孕育着下一胎,这种情况下再次妊娠是否要进



行临床干预,需要高效且准确的检测平台。现在,已有很多医院或三方检测机构,能提供白化病 panel 靶向捕获测序,或外显子测序平台,可覆盖目前已知的白化病相关基因,可快速找到致病基因,从而为白化病患者家庭提供精准遗传咨询创造了条件。同时,NGS 平台的应用也会加速白化病基因突变谱的更新和完善。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] FEDERICO JR, KRISHNAMURTHY K. Albinism [ M ]. updated 2022 Aug 22. Treasure Island ( FL ): StatPearls Publishing, 2022.
- [ 2 ] MA EZ, ZHOU AE, HOEGLER KM, et al. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues [ J ]. Arch Dermatol Res, 2022. Epub ahead of print.
- [ 3 ] 胡浩, 贾政军. 白化病的分子遗传学研究进展 [ J ]. 医学综述, 2016, 22(8):1471-1474.
- [ 4 ] SUZUKI T, MIYAMURA Y, MATSUNAGA J, et al. Six novel P gene mutations and oculocutaneous albinism type 2 frequency in Japanese albino patients [ J ]. J Invest Dermatol, 2003, 120(5):781-783.
- [ 5 ] CONSUGAR MB, NAVARRO-GOMEZ D, PLACE EM, et al. Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing [ J ]. Genet Med, 2015, 17(4):253-261.
- [ 6 ] MARTI A, LASSEAUX E, EZZEDINE K, et al. Lessons of a day hospital: Comprehensive assessment of patients with albinism in a European setting [ J ]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(2):318-329.
- [ 7 ] TAN J, PAN L, HUANG J, et al. Analysis of P gene variations among fourteen patients with oculocutaneous albinism type II [ J ]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2019, 36(12):1163-1166.
- [ 8 ] HU H, WANG H, JIA Z, et al. Prenatal genetic diagnosis for two Chinese families affected with oculocutaneous albinism type. [ J ]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2014, 31(4):424-427.
- [ 9 ] ZHANG YZ, BAI DY, QI Z, et al. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification in the genetic testing of oculocutaneous albinism [ J ]. Chin Med J ( Engl ), 2019, 132(16):2011-2012.
- [ 10 ] LUO D, LINPENG S, ZENG L, et al. Molecular genetic study of 59 Chinese Oculocutaneous albinism families [ J ]. Eur J Med Genet, 2019, 62(10):103709.
- [ 11 ] RINCHIK EM, BULTMAN SJ, HORSTHEMKE B, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism [ J ]. Nature, 1993, 361(6407):72-76.
- [ 12 ] LEE ST, NICHOLLS RD, JONG MT, et al. Organization and sequence of the human P gene and identification of a new family of transport proteins [ J ]. Genomics, 1995, 26(2):354-363.
- [ 13 ] BRILLIANT MH The mouse p ( pink-eyed dilution ) and human P genes, oculocutaneous albinism type 2 ( OCA2 ), and melanosomal pH [ J ]. Pigment Cell Res, 2001, 14(2):86-93.
- [ 14 ] KERR R, STEVENS G, MANGA P, et al. Identification of P gene mutations in individuals with oculocutaneous albinism in sub-Saharan Africa [ J ]. Hum Mutat, 2000, 15(2):166-172.
- [ 15 ] YUASA I, UMETSU K, HARIHARA S, et al. OCA2 481Thr, a hypofunctional allele in pigmentation, is characteristic of northeastern Asian populations [ J ]. J Hum Genet, 2007, 52(8):690-693.
- [ 16 ] BELLONO NW, ESCOBAR IE, LEFKOVITH AJ, et al. An intracellular anion channel critical for pigmentation [ J ]. Elife, 2014, 3:e04543.
- [ 17 ] 张颖珍, 靳彩虹, 李东禄. 白化病临床症状及分子机制研究进展 [ J ]. 国际遗传学杂志, 2022, 45(1):31-37.
- [ 18 ] LEWIS RA. Oculocutaneous Albinism Type 2-RETIREDC HAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY [ R / OL ]. GeneReviews, Seattle ( WA ). 2012.
- [ 19 ] QIU B, MA T, PENG C, et al. Identification of Five Novel Variants in Chinese Oculocutaneous Albinism by Targeted Next-Generation Sequencing [ J ]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(4):252-258.
- [ 20 ] MAURI L, MANFREDINI E, DEL LONGO A, et al. Clinical evaluation and molecular screening of a large consecutive series of albino patients [ J ]. J Hum Genet, 2017, 62(2):277-290.
- [ 21 ] ZHONG Z, GU L, ZHENG X, et al. Comprehensive analysis of spectral distribution of a large cohort of Chinese patients with non-syndromic oculocutaneous albinism facilitates genetic diagnosis [ J ]. Pigment Cell Melanoma Res, 2019, 32(5):672-686.
- [ 22 ] YANG Q, YI S, LI M, et al. Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 1 and 2 with four novel mutations [ J ]. BMC Med Genet, 2019, 20(1):106.

(收稿日期:2022-07-04)

编辑:陈光全