

白化病临床症状及分子机制研究进展

张颖珍 靳彩虹 李东禄

甘肃医学院基础学院, 平凉 744000

通信作者: 靳彩虹, Email: plyzhyzh@126.com

【摘要】 白化病是一类因基因突变而导致黑色素细胞中黑色素生物合成完全缺失或减少的遗传性疾病, 主要表现为皮肤、毛发、眼部的色素减少或缺失, 少数综合征型患者除全身色素减退外还伴有其他系统的表现。如 Chediak-Higashi 综合征 (Chediak-Higashi syndrome, CHS) 和 Hermansky-Pudlak 综合征 (Hermansky-Pudlak syndrome, HPS)。CHS 还可表现为血液学改变、感染、出血和神经问题的高度易感性; HPS 有炎症性肠病、中性粒细胞减少症引起的出血死亡和肺纤维化等。白化病以常染色体隐性遗传为主, 具有高度的遗传异质性。目前已发现 20 个基因与白化病不同临床表现有关, 如非综合白化病眼白化病 (ocular albinism, OA) 致病基因 *GPR143*、*AROA*; 眼皮肤白化病 (oculocutaneous albinism, OCA) 主要致病基因 *TYR*、*P* 基因、*TYRP1*、*SLC45A2*、*OCA5*、*SLC24A5*、*C10ORF11*; 白化病综合征 CHS 致病基因仅为 *LYST*, 而 HPS 致病基因多达 10 个, 分别为 *HPS1*、*AP3B1*、*HPS3*、*HPS4*、*HPS5*、*HPS6*、*DTNBP1*、*BLOC1S3*、*BLOC1S6*、*AP3D1*。白化病基因突变类型主要以点突变为主, 有错义突变、无义突变、移码突变和剪切位点突变等。白化病目前还没有根治的方法, 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, 患者定期预防性检查或对症治疗可以控制病情进一步发展。通过遗传咨询禁止近亲结婚, 同时进行产前基因诊断也可预防此病患儿出生。对许多白化病患者来说, 自卑、社会生活能力相对较差等社会和心理方面的负担可能比医疗问题更大, 值得更多关注。

【关键词】 白化病; 临床特点; 分子机制; 研究进展

基金项目: 2020 年度甘肃省高等学校创新基金项目 (2020A-166)

DOI: 10.3760/cma.j.cn231536-20210722-00096

Research progress of clinical symptoms and molecular mechanism of albinism

Zhang Yingzhen, Jin Caihong, Li Donglu

Basic College of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

Corresponding author: Jin Caihong, Email: plyzhyzh@126.com

【Abstract】 Albinism is a type of genetic disease in which melanin biosynthesis in melanocytes is completely lost or reduced due to genetic mutations. It is mainly manifested as reduced or missing skin, hair, and eye pigmentation. A small number of syndrome patients also suffer from symptoms of other systems in addition to systemic hypopigmentation. For example, Chediak-Higashi syndrome (CHS) can exhibit high susceptibility to hematological changes, infections, bleeding and neurological problems; Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) has inflammatory bowel disease, neutropenia caused by bleeding and death and pulmonary fibrosis. Albinism is mainly inherited in autosomal recessive inheritance with a high degree of genetic heterogeneity. At present, there are 20 identified genes that are related to different clinical manifestations of albinism, such as pathogenic genes of non-comprehensive albinism (ocular Albinism, OA) *GPR143*, *AROA*; the main pathogenic genes of oculocutaneous albinism (oculocutaneous albinism, OCA) *TYR*, *P* genes, *TYRP1*, *SLC45A2*, *OCA5*, *SLC24A5*, *C10ORF11*; Albinism syndrome CHS pathogenic gene is only *LYST*, and syndrome HPS pathogenic genes that are about 10, namely *HPS1*, *AP3B1*, *HPS3*,

HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, BLOC1S6, AP3D1. Albinism gene mutation types are mainly point mutations, including missense mutations, nonsense mutations, frameshift mutations and splice site mutations. There is currently no cure for albinism. Patients are extremely vulnerable to ultraviolet radiation damage and skin cancer due to reduced or missing skin, hair, and eye pigments. Regular preventive examinations or symptomatic treatment of patients can control the further development of the disease. Prohibition of marriage of close relatives through genetic counseling, and prenatal genetic diagnosis can also prevent the birth of children with this disease. For many people with albinism, the social and psychological burdens such as low self-esteem and relatively poor social life ability may be greater than medical problems and deserve more attention.

【 Key words 】 Albinism ; Clinical features ; Molecular mechanism ; Research progress

Fund program : 2020 Gansu Provincial Higher Education Innovation Fund Project (2020A-166)

DOI : 10. 3760/ema. j. cn231536-20210722-00096

白化病是一类因基因突变而导致黑色素细胞中黑色素生物合成完全缺失或减少的遗传性疾病,患者临床表现为皮肤、毛发、眼部的色素减少或缺失,并伴有点头、羞明、眼球震颤、视力低下等眼部症状。由于黑色素减少或缺如,白化病患者极易受到紫外线辐射的有害影响,并有增加光损伤和皮肤癌的风险^[1]。少数综合征型除全身色素减退外还伴有其他系统的表现。如 Hermansky Pudlak 综合征可表现为眼皮肤白化病、炎症性肠病、中性粒细胞减少症引起的出血死亡和肺纤维化^[2]。Chediak-Higashi 综合征除了色素减退外,还可表现为血液学改变、感染、出血和神经问题的高度易感性^[3]。白化病全球总体发病率约为 1: 20 000, 非洲一些国家的发病率可高达 1: 5000^[4], 中国人群白化病的总体发病率为 1: 18 000^[5]。白化病具有高度的遗传异质性,目前已发现 20 个基因与白化病的不同临床表现有关,但仍有大量白化病病例没有进行分子鉴定,表明更多的基因与这种情况有关。现就白化病的类型、主要临床症状及其致病基因等方面予以综述。

1 非综合征白化病

1.1 眼白化病(ocular albinism, OA)

根据其遗传途径,OA 又可分为 X 隐性连锁遗传(X-linked recessive inheritance, XR)的眼白化病 I 型(ocular albinism type 1, OA1, MIM: 300500)和常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance, AR)的眼白化病(autosomal recessive ocular albinism, AROA)。患者早发性眼球震

颤、虹膜透光、中心凹发育不全、虹膜和眼底色素减退,脉络膜血管十分明显,并伴随点头和视觉障碍等症状。患者主要为男性,女性杂合子也有不同程度的眼部改变,如虹膜半透明,眼底呈灰白色斑点状或条纹状的色素缺失等^[6]。OA1 是一种非典型的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)基因突变引起的非综合征白化病,*GPR143* 是该遗传病的唯一致病基因,定位于染色体 Xp22. 2, 总长约 404 Kb, 包含 9 个外显子^[7]。该基因编码由 404 个氨基酸组成的膜糖蛋白-G 蛋白偶联受体,该受体被定位于视网膜色素上皮(retinal Pigment Epithelium, RPE)细胞,作为黑色素合成的前体 L-DOPA 的配体在黑素体生物发生中起着重要作用^[8]。它还通过在内膜上结合异三聚体 G 蛋白参与信号转导系统^[9]。*GPR143* 基因除在皮肤黑色素及视网膜色素上皮细胞中表达外,还在肾上腺及脑组织亦有少量表达^[10]。*GPR143* 基因突变可影响 RPE 中黑色素的合成,导致视网膜和视神经的异常成熟,导致眼部色素减退、中央凹发育不全、先天性眼球震颤、视力下降和视神经异常^[11]。到目前为止,已经报道了超过 138 种不同的 *GPR143* 突变,突变谱有种族差异^[6]。收录在白化病数据库中与 OA1 型相关的基因突变有错义突变、无义突变、移码突变和剪切位点突变,大部分为点突变,无明确突变热点区域。*GPR143* 基因突变在很多国家的白种人群及黑种人群中都有过报道,如新西兰、英国、美国、德国、加拿大、比利时、法国、意大利、南非等,但在亚洲人群中关

于此病的分子遗传学研究较少。在中国患者中, 缺失/插入突变是最常见的类型 (33.3%)^[12]。眼白化病的另一种罕见类型 AROA, 主要表现为视网膜色素缺失、视力低下、眼球震颤、羞明、斜视、视神经中央小凹发育不全。在中国有 1 例病例仅眼部表现为单眼虹膜和眼底视网膜色素脱失明显, 而无眼球震颤、斜视等其他表现^[13]。很少见到 AROA 型眼白化病分子遗传学报道。

1.2 眼皮肤白化病 (oculocutaneous albinism, OCA)

OCA 是常染色体隐性基因纯合突变引起的一组黑色素合成或转运障碍所形成的眼皮肤白化病, 全球总体发病率约为 1:20 000, 人群携带率约 1/65。以皮肤、毛发和视网膜色素沉着减少为特征^[4]。OCA 在中国北方地区相对常见, 患者皮肤、毛发及眼色素均有明显色素缺乏, 畏光、眼球震颤、点头, 视力低下或丧失是形成残疾的主要原因。OCA 具有遗传异质性和种族特异性, 目前已知的 OCA 的种类有 7 种, OCA1 (A 和 B)、OCA2、OCA3、OCA4、OCA5、OCA6、OCA7。OCA1 约占 OCA 的 40%, *TYR* 基因突变为其致病原因^[14]。*TYR* 基因不同突变导致其表达的酶蛋白功能异常程度不同, 根据酪氨酸酶活性是否完全丧失, OCA1 可分为 OCA1A 和 OCA1B 两种不同的亚型。OCA1A 酪氨酸酶功能完全丧失, 患者黑色素细胞完全缺乏黑色素, 视觉敏锐度下降到 200/400, 是最严重的一种亚型。OCA1B 酪氨酸酶活性明显下降但未缺失, 随着患者年龄的增长, 毛发、皮肤和眼部组织有部分色素沉着, 视力因眼部色素的增加而有所改善^[15]。酪氨酸酶 (tyrosinase, *TYR*) 是酪氨酸代谢过程中形成黑色素的关键性酶。如果该基因缺陷, 患者上皮组织黑色素细胞内酪氨酸酶缺乏, 使得酪氨酸氧化受阻, 不能产生其正常代谢产物黑色素而导致形成白化病^[16]。*TYR* 基因定位于染色体 11q14-q21, 包含 5 个外显子和 4 个内含子, 编码 529 个氨基酸, 属于含铜酶的 3 型家族, 它在包括黑色素在内的色素的生物合成中发挥作用, 并决定头发、皮肤和眼睛的颜色。它同时具有羟化酶和多巴氧化酶的催化活性, 催化酪氨酸形成黑色素的关键步骤和限速步

骤^[15]。*TYR* 基因突变方式多样, 目前已知的有 c. G190Cfs * 12、c. 230G > A、c. 1139-1141delTGG、232insGGG、861-862del TT、IVS1-3C > G、c. 808-3C > G 等, 包括错义突变、无义突变、框移突变等^[5-17]。龙燕^[18]对 26 个无血缘关系白化病家系 DNA 标本 PCR-SSCP 结合直接测序法检测结果提示, OCA1 可能是我国主要的基因类型, 其中插入突变 P930insC 和错义突变 R299H 可能是中国人群的主要突变方式。

迄今为止已报道约有 300 个涉及 OCA2 的变异, 在非洲人群中出现的频率最多。酪氨酸酶阳性, 患者出生时毛发、皮肤有少量色素沉着, 随着年龄的增长色素会逐渐累积增加^[19]。OCA2 的致病基因为 *P* 基因, 基因定位于染色体 15q12-q13.1, 其产物 P 蛋白参与蛋白质向黑素体的转运, 稳定黑素体蛋白复合物, 调节黑素体的 pH 和谷胱甘肽的代谢, 所有这些都是黑色素产生的关键^[20]。OCA3 由 *TYRP1* 基因突变引起的, 基因定位于染色体 9p23, *TYRP1* 是一种稳定酪氨酸酶的酶, 在 *TYRP1* 基因的突变与酪氨酸酶的早期降解和黑素小体的晚期成熟有关。主要发生于黑色人种, 该亚型患者常表现为砖红色皮肤和浅红色毛发, 与其他亚型相比视力障碍较轻微, 南非发病率约为 1/8500^[21]。OCA4 基因定位于染色体 5p13.2, 由 *SLC45A2* 基因 (又称 *MATP* 或 *AIM-1* 基因) 突变引起黑色素细胞色素减退和皮肤白化^[22]。OCA5 与一个特定的、尚未鉴定的 *OCA5* 基因有关, 是在一个近亲巴基斯坦家族中发现的, 目前通过连锁分析定位于染色体 4q24^[23]。OCA6 则是由染色体 15q21.1 上的 *SLC24A5* 基因突变引起的。*SLC24A5* 基因表达产物为钠/离子交换蛋白, 在黑色素小体成熟、黑色素小体结构和黑色素生物合成中起着重要作用。OCA7 是一种非常罕见的白化病, 2013 年, *C10ORF11* 基因被认定为 OCA7 的致病基因, 该基因定位于染色体 10q22.2-q22.3, 在黑色素细胞的分化中起重要作用^[23]。OCA1B、OCA2、OCA3、OCA4、OCA5、OCA6 或 OCA7 的患者, 随着时间的推移, 表现出一些色素的积累加深, 但 OCA1A 的患者完全没有黑色素产生^[15]。在国外报道的 1 例眼部特征疑似 AROA

的患者,在做相关基因鉴定时却检测出 *OCA2* 基因的杂合变异 c. 2324G > A (NM_000275.2),在 *LYST* 基因中检测出 c. 10235G > A (NM_000081) 杂合变异。在该患者骨骼肌中检测出 mtDNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 重排,包括单个、大规模的 mtDNA 片段 (7436bp) 缺失、中间突变 (m. 8649-16084del) 现象。Chilibeck 等^[24]认为,眼部的表现主要归因于线粒体缺失,患者虹膜透照、眼底苍白、中央凹发育不全等,不能忽视潜在的致病性 *OCA2* 变异的影响。

2 白化病相关综合征 (syndromic albinism)

白化病相关综合征病患者除具有一定程度的眼皮肤白化病表现外,还有其他系统异常,这类疾病较为罕见。

2.1 Chediak-Higashi 综合征 (Chediak-Higashi syndrome, CHS)

CHS 是由高度保守的溶酶体转运调节因子基因 (lysosomal trafficking regulator gene, *LYST*) 突变引起的一种罕见的常染色体隐性遗传免疫缺陷疾病。在 2019 年时全世界文献报道的病例少于 750 例^[25]。中国已报道 CHS 近 60 例。患者临床表现为部分眼皮肤白化病、免疫和凝血功能缺陷、外周神经病变、帕金森病、小脑共济失调、颅神经麻痹或癫痫发作^[26],以及发展为全血细胞减少症、高热和淋巴组织细胞浸润肝、脾和淋巴结等噬血细胞淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 的风险^[27-28]。患者从婴幼儿开始,长期反复细菌感染,感染部位主要为呼吸道和皮肤黏膜,抗生素治疗效果差^[29-30]。*LYST* 基因 (NM_000081) 被定位于常染色体 1q42.3,有 53 个外显子,其转录的 mRNA 长 11.5 Kb,编码由 3801 个氨基酸残基构成的蛋白质 (NP_000072)。*LYST* 基因在人体组织中广泛表达,在骨髓、小脑、脾脏和胸腺中表达水平较高^[27]。CHS 患者 *LYST* 基因突变多样,包括无义突变、错义突变、缺失突变、插入突变、移码和剪接位点变异等^[27,30]。

2.2 Hermansky-Pudlak 综合征 (Hermansky-Pudlak syndrome, HPS)

HPS 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病,具有典型的遗传异质性。目前为止,全世界报告有 800 多名患者,已在世界各地的不同种族中被发现,包括白种人、欧洲人、亚洲人等^[31]。HPS 最显著的特点是具有 OCA 型白化病表型特征,即患者色素减退、视力丧失,还表现为免疫缺陷导致的中性粒细胞减少、自然杀伤细胞功能障碍和频繁的细菌感染^[2]。轻微创伤,间歇性鼻出血、牙龈出血、月经期延长,以及牙齿或手术并发症等。糜样脂褐素在细胞溶酶体中积累,导致肺纤维化、肉芽肿性结肠炎、肾功能衰竭和心肌病^[31-32]。HPS 综合征有 10 种亚型,色素减退程度在不同亚型患者中表现不同。HPS1、HPS2、HPS4 患者皮肤和头发色素减退程度较高,眼部表现比其他亚型更严重,有畏光、斜视、眼球震颤、中央凹发育不全和视力差^[33-34]。HPS1 和 HPS2 患者有出血、肺纤维化早发现象和免疫缺陷,患者通常表现为复发性呼吸道和化脓性感染、低丙种球蛋白血症和 NK 细胞功能受损,最严重的潜在并发症是 HLH^[34]。HPS4 患者肺纤维化较其他亚型严重^[33]。HPS3 和 HPS5 患者头发、皮肤和视网膜色素减退较轻,没有肺纤维化或免疫缺陷的报道。HPS5、HPS6 和 HPS7 患者有肉芽肿性结肠炎,但肺纤维化或免疫缺陷尚未见报道。HPS6 患者表现出轻度色素减退和出血表型^[33]。HPS8 患者很少报道有色素减退、出血临床表现,也未见有肺纤维化、肉芽肿性结肠炎、免疫缺陷或其他并发症的报道。HPS9 患者表现出色素减退、视力障碍和出血现象,免疫缺陷,轻度血小板减少和复发性白细胞减少,无肺纤维化或肉芽肿性结肠炎的报道^[32-33]。HPS7、HPS8 和 HPS9 患者神经系统受损,表现为颅内出血及运动、语言发育迟缓等^[34-35]。HPS10 有白化病、中性粒细胞减少、免疫缺陷、神经发育迟缓、全身性癫痫发作、间质性肺疾病和听力受损,还表现出其他 HPS 亚型中未报道过的神经系统表现,包括小头畸形、严重的神经发育迟缓、全身性癫痫发作^[33]。

基因 *HPS1*、*AP3B1*、*HPS3*、*HPS4*、*HPS5*、*HPS6*、*DTNBP1*、*BLOC1S3*、*BLOC1S6*、*AP3D1* 已被确定为人类 HPS 综合征各亚型的致病基因。*HPS1* 基因编码 700 氨基酸蛋白,位于染色体

10q24.2 号, 包含 20 个外显子 (NM_000195)。大多数 *HPS1* 基因突变是移码突变或无义突变^[36]。*AP3B1* (*HPS2*) 基因位于染色体 5q14.1, 含 27 个外显子 (NM_003664), 编码 1094 氨基酸的 AP3B1 蛋白, 大多数 *HPS2* 基因突变是移码突变或无义突变^[37-38]。*HPS3* 基因位于染色体 3q24, 包含 17 个外显子 NM_032383), 编码 1004 个氨基酸的 HPS3 蛋白, 大多数 *HPS3* 基因突变是移码突变或剪接突变^[39]。*HPS4* 基因编码 708 个氨基酸的蛋白, 位于染色体 22q12.1, 包含 14 个外显子 (NM_022081), 有移码突变、无义突变、错义突变^[33,35]。*HPS5* 基因位于染色体 11p15.1, 包含 23 个外显子 (NM_181507), 编码 1129 个氨基酸蛋白。大多数 *HPS5* 基因突变是移码突变及错义突变, *HPS5* 转录本 mRNA 严重减少, 可归因于无义突变引起的降解^[40-41]。*HPS6* 基因位

于染色体 10q24.32, 编码 775 个氨基酸蛋白, 大多数 *HPS6* 基因突变是移码或无义突变^[34,41]。*HPS7* (*DTNBP1*) 基因位于染色体 6p22.3, 含有 10 个外显子 (NM_032122), 编码 351 氨基酸的蛋白。目前收录在 HGMD 中 *HPS7* 基因有 5 种变异, 其中无义突变 3 种, 错义突变和小片段缺失突变各 1 种^[35]。*HPS8* (*BLOC1S3*) 基因位于染色体 19q13.32, 包含 2 个外显子 (NM_212550), 编码 202 氨基酸的 BLOC1S3 蛋白。以移码突变和无义突变为^[42]。*HPS9* 基因位于染色体 15q21.1, 包含 5 个外显子 (NM_012388), 编码 177 个氨基酸的蛋白。有无义突变、错义突变、移码突变^[33]。*HPS10* (*AP3D1*) 基因位于染色体 19p13.3, 其转录本 mRNA 包含 32 个外显子, 编码 1215 个氨基酸蛋白^[33]。HGMD 收录的 *HPS10* 基因突变有错义突变、移码突变、剪接变异及内含子区突变等。

表 1 白化病各类型致病基因遗传方式及其在染色体上的定位

白化病分类	各亚型	致病基因	遗传方式	定位	编码产物	OMIM
非综合征白化病						
眼白化病 (OA)	OA1	<i>GPR143</i>	XR	Xp22.2	黑色素体 GPCR 膜蛋白	300500
	AROA	未知	AR	未知	未知	未知
眼皮肤白化病 (OCA)	OCA1A	<i>TYR</i>	AR	11q14-q21	酪氨酸酶	203100
	OCA1B	<i>TYR</i>	AR	11q14-q21	酪氨酸酶	606952
	OCA2	<i>OCA2</i> (<i>P</i>)	AR	15q12-q13.1	黑色素体膜蛋白	203200
	OCA3	<i>TYRP1</i>	AR	9p23	酪氨酸酶相关蛋白-1	203290
	OCA4	<i>SLC45A2</i>	AR	5p13.2	黑色素体膜蛋白	606574
	OCA5	<i>OCA5</i>	AR	4q24	未知	615312
	OCA6	<i>SLC24A5</i>	AR	15q21.1	钠/钙离子交换蛋白	113750
	OCA7	<i>OCA7</i>	AR	10q22.2-q22.3	富亮氨酸黑色素细胞分化相关蛋白	615179
综合征白化病						
Chediak-Higashi 综合征 (CHS)	LYST	<i>LYST</i>	AR	1q42.3	CHS1 蛋白	214500
	HPS1	<i>HPS1</i>	AR	10q24.2	HPS1 蛋白	203300
	AP3B1	<i>AP3B1</i>	AR	5q14.1	3A adaptin	608233
	HPS3	<i>HPS3</i>	AR	3q24	HPS3 蛋白	614072
	HPS4	<i>HPS4</i>	AR	22q12.1	HPS4 蛋白	614073
Hermansky-Pudlak 综合征 (HPS)	HPS5	<i>HPS5</i>	AR	11p15.1	HPS5 蛋白	614074
	HPS6	<i>HPS6</i>	AR	10q24.32	HPS6 蛋白	614075
	HPS7	<i>DTNBP1</i>	AR	6p22.3	dysbindin	614076
	HPS8	<i>BLOC1S3</i>	AR	19q13.32	BLOS3 蛋白	614077
	HPS9	<i>BLOC1S6</i>	AR	15q21.1	pallidin	614171
	HPS10	<i>AP3D1</i>	AR	19p13.3	β-adaptin	617050

3 小结

白化病是以常染色体隐性遗传为主的高度异质性疾病(见表 1)。患者由于基因突变而导致黑色素细胞中黑色素生物合成完全缺失或减少,少数综合征型患者除全身色素减退外还伴有血液学改变、感染、出血和神经问题的高度易感性及炎症性肠病、中性粒细胞减少症引起的出血死亡和肺纤维化等临床症状。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。白化病属于点突变为主的单基因遗传病,目前没有有效的治疗措施,可通过手术或药物治疗来优化视力,使用防护服、宽檐帽、太阳镜等覆盖尽可能多的皮肤,定期进行预防性检查或对症治疗。如对综合征型 CHS 患者,在治疗上除防治感染外,还可以进行同种异基因骨髓造血细胞移植;HPS 患者每年和终生推荐流感疫苗外,可以用血小板输注和使用去加压素来纠正长期出血,干细胞治疗在缓解出血和视力丧失等症状方面给患者带来了希望。CRISPR/Cas9 或基因编辑技术实验策略在动物模型中取得了早期的成功,有望在白化病各亚型的临床评估、治疗选择上提供长期解决方案。通过遗传咨询禁止近亲结婚,同时进行产前基因诊断也可预防此病患儿出生。对许多白化病患者来说,自卑、社会生活能力相对较差等社会和心理方面的负担可能比医疗问题更大,值得更多关注。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ather S, Proudlock FA, Welton T, et al. Aberrant visual pathway development in albinism: From retina to cortex [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(3): 777-788. DOI: 10.1002/hbm.24411.
- [2] Dell'Acqua F, Saettini F, Castelli I, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type II and lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case description and review of the literature [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2476-2478. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.001.
- [3] Singh A, Jindal AK, Indla R, et al. Importance of morphology in the era of molecular biology: Lesson learnt from a case of Chediak-Higashi syndrome [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(3): 517-519. DOI: 10.1007/s12288-020-01395-5.
- [4] Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors [J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(5): 503-520. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.023.
- [5] 蔺美娜, 卢永平, 陈薪任, 等. 眼皮肤白化病新的 TYR 基因突变位点报道分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(7): 664-667. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.07.019.
- [6] Jung JH, Oh EH, Shin JH, et al. Identification of a novel GPR143 mutation in X-linked ocular albinism with marked intrafamilial phenotypic variability [J]. *J Genet*, 2018, 97(5): 1479-1484. PMID: 30555098.
- [7] 魏爱华, 张樱子, 白大勇, 等. 中国汉族眼白化病患者 GPR143 基因突变分析 [J]. *眼科*, 2017, 26(4): 224-228. 2017, 026(004): 224-229. DOI: 10.1328/j.cnki.issn.1004-4469.2017.04.003
- [8] McKay BS, Lynch RM, Stamer WD. Comment on "identification of novel G protein-coupled receptor 143 ligands as pharmacologic tools for investigating X-Linked ocular albinism" [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4733-4734. DOI: 10.1167/iovs.17-22660.
- [9] Baulier E, Garcia Diaz A, Corneo B, et al. Generation of a human ocular albinism type 1 iPSC line, SEI001-A, with a mutation in GPR143 [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 33: 274-277. DOI: 10.1016/j.scr.2018.11.016.
- [10] De Silva SR, Arno G, Robson AG, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82(5): 100898. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100898.
- [11] De Silva SR, Arno G, Robson AG, et al. Ocular albinism with infertility and late-onset sensorineural hearing loss [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(7): 1587-1593. DOI: 10.1016/j.preteyeres.
- [12] Jia X, Yuan J, Jia X, et al. GPR143 mutations in Chinese patients with ocular albinism type 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3069-3075. DOI: 10.3892/mmr.2017.6366.
- [13] 孟丽娜, 董晓光, 张珊珊, 等. 先天性眼白化病一家系 [J]. *中华眼科杂志*, 2010, 8(19): 754-755. DOI: 10.3760/cma.j.issn.
- [14] Shakil M, Harlalka GV, Ali S, et al. Tyrosinase (TYR) gene sequencing and literature review reveals recurrent mutations and multiple population founder gene mutations as causative of oculocutaneous albinism (OCA) in Pakistani families [J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(8): 1339-1346. DOI: 10.1038/s41433-019-0436-9.
- [15] 孙婉. 17 例眼皮肤白化病 TYR 基因上的遗传学研究 [D]. 南昌大学, 2017.
- [16] Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, et al. Structure and function of human tyrosinase and tyrosinase-related proteins [J]. *Chemistry*, 2018, 24(1): 47-55. DOI: 10.1002/chem.
- [17] 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. DOI: 10.1186/s12881-019-0842-7.
- [18] 龙燕. 非综合征型白化病系基因分析及产前基因诊断的研究 [D]. 北京协和医院 (清华大学医学部) & 中国医学科学院, 2008. DOI: 10.7666/d.Y1414239.
- [19] Xu C, Xiang Y, Li H, et al. Genetic analysis and prenatal diagnosis of 20 Chinese families with oculocutaneous albinism [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35 (2): e23647. PMID: 33124154. DOI: 10.1002/jcla.23647.
- [20] Xu C, Xiang Y, Li H, et al. A new type of oculocutaneous albinism with a novel OCA2 mutation [J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2021, 38 (2): 160-164. DOI: 10.1002/jcla.23647.
- [21] Okamura K, Suzuki T, et al. Current landscape of oculocutaneous albinism in Japan [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34 (2): 190-203. DOI: 10.1111/pcmr.12927.
- [22] Le L, Escobar IE, Ho T, et al. SLC45A2 protein stability and regulation of melanosome pH determine melanocyte pigmentation [J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31 (24): 2687-2702. DOI: 10.1091/mbc.E20-03-0200.
- [23] Shah S A, Saeed A, Irshad M, et al. Oculocutaneous albinism in Pakistan: A review [J]. *J Cancer Sci Ther*, 2018, 10 (9): 253-257. DOI: 10.4172/1948-5956.1000552.
- [24] Chilibeck CM, Glamuzina EE, Ung CY, et al. Albinism and a mitochondrial DNA deletion [J]. *Ophthalmic Genet*, 2020, 41 (3): 295-298.
- [25] 周鹏. 2 例 Chediak-Higashi 综合征患儿临床表现、免疫学和基因分析 [D]. 重庆医科大学附属儿童医院, 2019.
- [26] Yliranta A, Mäkinen J. Chediak-Higashi syndrome: neurocognitive and behavioral data from infancy to adulthood after bone marrow transplantation [J]. *Neurocase*, 2021, 27 (1): 1-7. DOI: 10.1080/13554794.2020.
- [27] Sharma P, Nicoli ER, Serra-Vinardell J, Chediak-Higashi syndrome: a review of the past, present, and future [J]. *Drug Discov Today Dis Models*, 2020, 31: 31-36. DOI: 10.1016/j.ddmod.
- [28] Ali D, Sawhney R, Billah MS, et al. Chediak-Higashi syndrome with Epstein-Barr virus triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report [J]. *Cureus*, 2020, 12 (11): e11467. DOI: 10.1089/end.2021.0287.
- [29] 赵建刚, 王志, 张李钰, 等. 一个 Chediak-Higashi 综合征家系的临床特征及基因突变分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35 (2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.
- [30] Mozafari R, Rajabnia M, Naleini SN. Chediak-Higashi syndrome [J]. *Arch Iran Med*, 2019, 22 (11): 673-674.
- [31] De Jesus Rojas W, Young LR. Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020, 41 (2): 238-246. DOI: 10.1055/s-0040-1708088.
- [32] Bin Saeedan M, Faheem Mohammed S, Mohammed TL. Hermansky-Pudlak syndrome: High-resolution computed tomography findings and literature review [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2015, 44 (4): 383-385. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2015.01.003.
- [33] Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Mutation update [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41 (3): 543-580. DOI: 10.1002/humu.23968.
- [34] Loredana Asztalos M, Schafermak KT, Gray J, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Report of two patients with updated genetic classification and management recommendations [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34 (6): 638-646. DOI: 10.1111/pde.13266.
- [35] Bryan MM, Tolman NJ, Simon KL, et al. Clinical and molecular phenotyping of a child with Hermansky-Pudlak syndrome-7, an uncommon genetic type of HPS [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, (4): 378-383. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.02.007.
- [36] Ghafouri-Fard S, Hashemi-Gorji F, Yassaee VR, et al. A novel splice site mutation in HPS1 gene is associated with Hermansky-Pudlak syndrome-1 (HPS1) in an Iranian family [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2016, 5 (3): 192-195.
- [37] Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Blood*, 2016, 127 (8): 997-1006. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671636.
- [38] De Boer M, van Leeuwen K, Geissler J, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 2: Aberrant pre-mRNA splicing and mislocalization of granule proteins in neutrophils [J]. *Hum Mutat*, 2017, 38 (10): 1402-1411. DOI: 10.1002/humu.23271.
- [39] Ma J, Wang R, Lam SM, et al. Plasma lipidomic profiling in murine mutants of Hermansky-Pudlak syndrome reveals differential changes in pro- and anti-atherosclerotic lipids [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (2): BSR20182339. DOI: 10.1042/BSR20182339.
- [40] Power B, Ferreira CR, Chen D, et al. Hermansky-Pudlak syndrome and oculocutaneous albinism in Chinese children with pigmentation defects and easy bruising [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1): 52. DOI: 10.1186/s13023-019-1023-7.
- [41] Wei A, Yuan Y, Qi Z, et al. Instability of BLOC-2 and BLOC-3 in Chinese patients with Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32 (3): 373-380. DOI: 10.1111/pcmr.12748.
- [42] Okamura K, Abe Y, Araki Y, et al. Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9 [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018, 31 (2): 267-276. DOI: 10.1111/pcmr.12662.

(收稿日期: 2021-07-22)