

白化病的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组

执笔:李巍 魏爱华 白大勇 齐展 郝婵娟

【摘要】 白化病是一组以眼、皮肤和毛发色素减退以及相关损害为主要特征的孟德尔遗传病,呈常染色体隐性或 X 连锁隐性遗传。目前已鉴定出 18 个致病基因,其突变谱具有人群特异性。白化病的分子分型是基因诊断和产前诊断的基础,也是精准诊疗的先决条件。本文结合中国人群白化病的特点,为其制定了临床实践指南。

【关键词】 白化病; 色素减低; 分子诊断; 产前诊断; 精准医学; 临床实践指南

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000306)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.005

Clinical practice guidelines for albinism Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Li Wei, Wei Aihua, Bai Dayong, Qi Zhan, Hao Chanjuan

【Abstract】 Albinism is an autosomal or X-linked recessive Mendelian trait in man, which mainly manifests as hypopigmentation and related lesions of eye, skin and hair. At least 18 genes have so far been identified as causative genes for albinism. The mutational spectrum is population-specific. Molecular genotyping of albinism is important for genetic and prenatal diagnosis, and is a prerequisite for the practice of precision medicine. Based on long-term study of albinism in Chinese population, a guideline for the clinical management of albinism is provided.

【Key words】 Albinism; Hypopigmentation; Molecular diagnosis; Prenatal diagnosis; Precision medicine; Practice guideline

Fund program: National Key Research and Development Program (2016YFC1000306)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.005

1 简介

1.1 白化病概述 白化病(albinism)是一组与色素合成相关的基因发生变异、导致黑色素缺乏的单基因遗传病,依据其临床表现又分为眼、皮肤、毛发均有色素缺乏的眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism, OCA)和仅眼部色素缺乏的眼白化病(ocular albinism, OA)两大类。此外,还可以根据临床表现和所涉及的基因分为非综合征型和综合征型。非综合征型白化病包括眼皮肤白化病 1~7 型(OCA-1~7)和单纯眼白化病 1 型(OA-1)。综合征型白化病不仅具有眼皮肤白化病的表型,还伴有其他器官或系统的异常,包括 Hermansky-Pudlak 综合征 1~10 型(HPS-1~10)、Chediak-Higashi 综合征 1 型(CHS-1)等。研究者迄今已明确了 18 个白化病相关基因(表 1)^[1-2]。我国学者李巍与国外合作者共同鉴定了 HPS-3、HPS-4、HPS-5、HPS-6 和 HPS-7 的致病基因,并对其发病机制进行了深入的研究^[3-7],在中国人群中鉴定出 OCA-6 的致病基因^[8]。新的白化病致病基因和突变类型仍

在不断地被发现。

1.2 白化病的遗传方式与群体流行病学 除 OA-1 表现为 X 连锁隐性遗传外,其余白化病均呈常染色体隐性遗传。世界范围内 OCA 的患病率约为 1/17 000,突变携带率约为 1/65^[1]。对我国汉族 179 例白化病的分子流行病学调查表明^[9-10],OCA-1 是我国白化病的主要类型,约占 64.3%;OCA-2、OCA-4 和 HPS-1 分别占 11.7%、15.6%和 2.2%;携带未知突变者占 6.2%,提示可能存在一些尚未被发现的致病基因。通过外显子组测序,Wei 等^[8]在中国患者中鉴定出一个新的白化病致病基因 *SLC24A5*,可导致 OCA-6 亚型。2009 年,Wei 等^[11]报道了中国首例 HPS,此后又发现了 24 例^[9-10,12-13],其中 HPS-1、HPS-3、HPS-4、HPS-5 和 HPS-6 分别占 50.0%、12.5%、4.2%、8.3%和 25.0%。HPS-1 和 HPS-6 亚型主要影响 BLOC-2 和 BLOC-3 复合体的稳定性^[7,12-13]。尚未发现见于欧美人群中、导致 BLOC-1 或 AP-3 复合体缺陷的 HPS-2、HPS-7、HPS-8、HPS-9 和 HPS-10(表 1)。法国 Benoît Arveiler 实验室^[14]总结了 990 例欧洲白化患者的资

表 1 人类眼和眼皮肤白化病致病基因

白化病致病基因	染色体定位	类型	OMIM 编号	编码产物	功能
<i>TYR</i>	11q14.3	OCA-1	606933	酪氨酸酶	黑色素生物合成酶
<i>OCA2</i>	15q12-13.1	OCA-2	611409	黑色素体膜蛋白	参与黑色素合成
<i>TYRP1</i>	9p23	OCA-3	115501	酪氨酸酶相关蛋白-1	黑色素生物合成酶稳定因子
<i>SLC45A2</i>	5q13.2	OCA-4	606202	黑色素体膜蛋白	参与黑色素合成
<i>SLC24A5</i>	15q21.1	OCA-6	609802	钠/钙离子交换蛋白	参与黑色素小体成熟
<i>LRMDA/C10ORF11</i>	10q22.2-22.3	OCA-7	614537	富亮氨酸黑色素细胞分化相关蛋白	参与黑色素细胞分化
<i>OA1/GPR143</i>	Xp22.2	OA-1	300808	黑色素体 GPCR 膜蛋白	参与黑色素合成
<i>HPS1</i>	10q24.2	HPS-1	604982	HPS1 蛋白	BLOC-3 亚基
<i>HPS2/AP3B1</i>	5q14.1	HPS-2	603401	3A adaptin	AP-3 亚基
<i>HPS3</i>	3q24	HPS-3	606118	HPS3 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS4</i>	22q12.1	HPS-4	606682	HPS4 蛋白	BLOC-3 亚基
<i>HPS5</i>	11p15.1	HPS-5	607521	HPS5 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS6</i>	10q24.32	HPS-6	607522	HPS6 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS7/DTNBP1</i>	6p22.3	HPS-7	607145	dysbindin	BLOC-1 亚基
<i>HPS8/ BLOC1S3</i>	19q13.32	HPS-8	609762	BLOS3 蛋白	BLOC-1 亚基
<i>HPS9/ BLOC1S6</i>	15q21.1	HPS-9	604310	pallidin	BLOC-1 亚基
<i>HPS10/ AP3D1</i>	19p13.3	HPS-10	607246	β -adaptin	AP-3 亚基
<i>CHS1/LYST</i>	1q42.3	CHS-1	606897	CHS1 蛋白	囊泡融合

OCA:眼皮肤白化病;OA:眼白化病;HPS:Hermansky-Pudlak 综合征;CHS:Chediak-Higashi 综合征

料,其中 716 例(72.3%)获得了明确的分子诊断,各亚型的分布频率与中国人群有所不同,但都是以 OCA-1 为主,HPS 也是以 HPS-1 和 HPS-6 为主。

1.3 白化病的临床症状 各种类型的白化病均可导致不同程度的虹膜和视网膜色素减退,并通常伴有眼球震颤、黄斑区发育不良、视神经交叉错向、视力低下等眼部症状^[1]。非综合征型白化病 OCA 和 OA 仅累及皮肤、毛发和(或)眼,其他器官一般不受累及。OCA 患者还表现为毛发和皮肤黑色素减少或缺乏、对紫外线敏感,易晒伤,甚至诱发皮肤癌。OA 患者仅有眼部症状,皮肤、毛发颜色正常或略浅。

综合征型白化病 HPS 和 CHS,可因肺、心脏、肠道等器官和系统受累,发生慢性炎症或纤维化,或因免疫功能受损而出现反复感染等严重并发症,甚至危及生命^[15]。

2 发病机制

2.1 遗传病理学 研究者迄今为止已鉴定出 18 个白化病致病基因(表 1),而对小鼠、斑马鱼等动物的研究则显示,与动物色素相关的基因多达数百个,提示尚存在其他未知的人类白化病致病基因^[16-18]。

中国人群白化病基因的突变谱与高加索、日本和非洲人群有所区别。Wei 等^[9-10,19]对中国白化病患者进行了研究,发现携带 *TYR* 基因突变者约占 2/3,且主要集中在其第 1、2 外显子和第 1 内含子区,以 p. R299H、c. 929insC、p. R278X 等最为常见。在欧洲人群中,*TYR* 基因突变排名前三的则分别是 p. T373L、c. 1037-7T>A、c. 1A>G^[14]。值得注意的是,高加索

人群中常见的 *TYR* 基因 p. S192Y 变异在中国人群中的频率很低,且产生色素的量较野生型少,若合并另一种致病突变,可能导致症状较轻的白化病^[19]。同样,在高加索人群中较常见的 *TYR* 基因 p. R402Q 和 *OCA2* 基因 p. A481T 变异,尽管可能导致部分色素缺失,但即使是纯合子,也不一定会出现白化病的典型症状^[20]。因此,分析基因型与表型的关系,需要综合该人群白化病患者和正常人群的变异频率进行判断。

目前认为白化病的发病机制主要有两种^[21]:一是色素合成途径中的关键分子如酪氨酸酶等的缺陷,主要导致非综合征型白化病;二是负责运送这些关键分子到黑色素小体的运输复合物的缺陷,如 HPS 蛋白所参与的各种运输复合体,主要导致综合征型白化病。HPS 和 CHS 的病理学特征为多种组织细胞中存在的溶酶体相关细胞器(lysosome-related organelle,LRO)的缺陷,如黑色素细胞中的黑色素小体(melanosome)发生障碍,影响色素生成;血小板致密颗粒(platelet dense granule)和/或血管内皮细胞的 WPB 小体(Weibel-Palade body)缺陷,导致出血倾向;肺泡Ⅱ型上皮细胞中的板层小体(lamellar body)缺陷,可导致肺泡表面活性物质分泌障碍,引发肺纤维化等^[7,15]。

体内色素的生成涉及多个环节,包括黑色素母细胞(melanoblast)的发育与迁移、黑色素小体的产生与运输、黑色素(melanin)的合成等,是一个复杂而精细的调控过程,其中任何环节的缺陷均可能导致色素产生障碍,导致白化病或其他色素减退性疾病^[22]。例如,黑色素的合成过程所涉及的基因包括 *TYR*、*OCA2*、*TYRP1*、*SLC45A2*、*SLC24A5* 等,其突变可导

致非综合征型白化病;黑色素小体的发生过程涉及 *HPS1*~*10*、*CHS1* 等基因,其突变可导致综合征型白化病,如 HPS 或 CHS 等。

2.2 白化病的表型与基因型 临床上,可根据患者皮肤、毛发的颜色和眼部症状,将白化病大致分为 OCA1A、OCA1B、OCA2 和 OA 等类型^[1]。OCA1 患者表现为出生时皮肤和毛发色素缺乏。根据其酪氨酸酶(tyrosinase)是否有残余活性,又可将其分为 A、B 两种亚型。A 亚型酪氨酸酶活性完全缺乏,患者皮肤和毛发终生雪白;B 亚型酪氨酸酶可残留部分活性,随年龄增长,毛发、虹膜颜色可逐渐加深,视力也会有所好转,尤其是在最初的 10 年内。OCA2 又被称为“黄色 OCA”,患者出生时头发有色素但皮肤灰白。典型的 OCA2 表现为黄头发和白皮肤(各种人种)。OA 患者则仅有眼部症状。

还有一些白化病亚型,具有相对独特的临床表现。例如,OCA-3 又被称为“红褐色 OCA”,其特征是砖红色的皮肤,赤黄至微红色的头发。HPS 除 OCA 或 OA 表型外,常伴有出血倾向和组织中蜡样物质沉积(ceroid deposition)所导致的脑、肺、肾脏等器官损害的三联征。蜡样物质沉积可导致肺纤维化或心肌病,是部分患者中年期死亡的主要原因^[7,15]。一些患者还伴有炎症肠病(如 HPS-1 等亚型)或免疫缺陷(如 HPS-2 和 HPS-10 等亚型)。CHS 的临床特征包括 OCA、核周围溶酶体肿大、进行性神经系统损害、NK 细胞和细胞毒 T 细胞缺乏,导致患者易发生感染和肿瘤、或出现噬血性组织细胞增多症及急性危象。先天性免疫缺陷及溶酶体肿大是鉴别 CHS 与 HPS 的重要特征^[15]。

近年来,随着白化病基因分型的普及,上述分型方法已不能满足临床需求。临床诊断为 OCA1 或 OCA2 的患者,其基因分型可以是 OCA-1、OCA-2、OCA-4、OCA-6、HPS-1 和 HPS-4 等多种亚型^[8-10,13]。临床诊断为 OA 的患者,其基因分型可以是 OA-1、OCA-1、OCA-2、HPS-3、HPS-5、HPS-6 等亚型^[12-13,23-24]。因此,患者的临床表型需结合基因分型来描述。

3 疾病诊断

3.1 白化病的临床诊断 典型的白化病依据皮肤、毛发颜色和眼部症状,不难做出临床诊断。眼科检查除肉眼观察虹膜颜色、眼球震颤和视力检查外,需要借助一些专科设备如眼底镜、眼光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、眼震仪、眼电生理仪等进行检查。眼球震颤、畏光、虹膜透光度增加、视网膜色素减退、黄斑发育不良、视神经交叉错向、视力低下

等是 OA 和 OCA 的典型特征。皮肤和毛发色素减退一般肉眼可以判别。特殊情况下需要做皮肤病理,检测皮肤黑色素细胞及黑色素小体的形态是否异常,也可以通过高效液相色谱精确定量皮肤或毛发的色素含量^[8]。

HPS 和 CHS 的诊断往往需要做较全面的血液学检查,包括血常规、凝血功能和 T 细胞、NK 细胞等免疫学检查。电镜下全景(whole-mount)观察血小板致密颗粒是否减少或缺失,是诊断 HPS 和 CHS 的金标准。对于成年 HPS 患者,通常还需要对其他器官的功能做全面评估,如高分辨 CT 检查肺、心脏、脑部的变化,肠镜检查是否伴有炎症肠病等^[15,25]。

3.2 白化病的分子诊断 不同亚型的白化病表型差异很大,很难仅根据临床表型对其做出准确的诊断。分子诊断是各亚型鉴别诊断最为可靠的方法。由于一些白化病的致病基因尚未阐明,给分型诊断造成了一定的困难。分子诊断方法除经典的 Sanger 测序外^[10],目前较常用的还有下一代测序(next generation sequencing, NGS),包括基因包(panel)检测和全外显子组检测等^[8,12,14]。对于一些大片段缺失或重复,可利用 NGS 数据进行深度分析,并结合荧光定量 PCR 或多重连接探针扩增(multiple ligation-dependent probe amplification, MLPA)进行验证^[12,14]。

针对中国人群的特点优化的白化病分子诊断流程如下^[10]:(1)首先根据临床表现以及人群突变频率和热点,利用 Sanger 测序对 *TYR*、*OCA2*、*SLC45A2* 等基因进行检测,并且首选突变热点区域,可为大部分患者做出快速的分型诊断;(2)结果为阴性或致病基因较大(如 *CHS1*)者,可针对色素减退相关基因进行下一代测序,包括 18 个已知白化病致病基因(表 1)和 82 个白化病候选基因^[12];(3)如结果仍为阴性,或患者为纯合变异而亲代来源不明需排除变异同源区的大片段缺失,或患者仅发现一个致病变异,或 NGS 数据提示存在基因拷贝数变异时,可通过荧光定量 PCR 或 MLPA 检测进行验证^[12,14]。(4)以上检查仍为阴性者,需进行全外显子组或全基因组测序^[8]。(5)通常对于 NGS 检测的结果还需要利用 Sanger 测序对其进行家系验证,以判断其是否为新发突变(*de novo* mutation)。当发现 2 个反式致病变异,或者纯合致病变异分别来自双亲时,即可做出明确诊断。

对于变异致病性的判断一般遵循“四要素法”^[13],即:(1)根据美国医学遗传学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)指南对变异进行致病性分级^[26];(2)验证变异是否来自双亲以及是否在家系中与疾病共分离(co-segregation);(3)临床验证,即确

表 2 白化病的鉴别诊断

疾病名称	OMIM 号	伴随症状	致病基因	遗传方式
GS-1	160777	神经发育迟缓	MYO5A	AR
GS-2	603868	噬血综合征	RAB27A	AR
GS-3	606526	不伴神经或免疫系统症状	MLPH	AR
斑驳病	164920	可出现胃肠道或生殖细胞肿瘤	KIT	AD
WS-1	193500	眼内眦外移	PAX3	AD
WS-2	193510	仅表现主要症状	MITF、SNAI2、EDNRB?,EDN3?	AD
WS-3	148820	四肢肌肉或骨骼异常	PAX3	AD
WS-4	277580	先天型巨结肠	EDN3、EDNRB、SOX10	AR、AR、AD

GS:Griscelli 综合征;WS:Waardenburg 综合征

认基因型与表型的相关性;(4)功能验证,对一些新发现或意义不明的变异(variant of unknown significance,VUS)或新发现的候选致病基因,需要验证该变异是否影响基因功能和相关分子通路。利用 Western 印迹检测血小板中 HPS 蛋白相关复合体的稳定性,是一种常用的判别突变是否影响蛋白功能的方法^[13]。

3.3 白化病的产前诊断 白化病因可累及眼睛,造成先天性视力减低或几近丧失,而综合征型白化病还可能累及多个器官,甚至导致死亡,故常被作为产前干预的对象。一些非综合征型白化病因症状相对较轻,并非严格的产前诊断指征,需充分告知有生育风险的夫妇有关基因型与表型的信息,让其自主决定是否进行产前诊断。在明确家系致病突变的前提下,可针对该致病位点的特征,采用 Sanger 测序进行产前基因诊断或植入前遗传学诊断。如家系基因型未明或变异位点的致病性不确定,可于 20~26 周通过胎儿镜直接观察胎儿头发的颜色,根据中国人黑发的特征,判断胎儿是否患病^[19]。

产前基因诊断和胎儿镜检查各有其优势和局限性。产前基因诊断虽然较胎儿镜更准确、创伤小且流产率不超过 1%,但并非对所有患者均适用。家系致病变异不明、仅检测到一个变异、或胎儿样本被母血污染者,均无法准确预测胎儿的表型。胎儿镜虽直观,诊断快速,但流产率相对较高(3%~5%),且受主观因素影响较大,因此,对操作者的技术、经验都有极高的要求,临床尚不能常规开展。手术中羊水血染、胎儿位置不好或尚未长出毛发等原因,使 15%~20% 胎儿得不到确诊。另外,部分有色素型的白化病胎儿毛发颜色可以是棕黄或棕黑色,同正常胎儿存在重叠,也会造成判断上的困难。发色正常的眼白化病则不能通过胎儿镜进行产前诊断。

3.4 白化病的鉴别诊断 白化病应主要与其他色素减低疾病,如 Griscelli 综合征(Griscelli syndrome, GS)、斑驳病(piebaldism)、Waardenburg 综合征(Waardenburg syndrome, WS)和白癜风(vitiligo)等

进行鉴别(表 2)^[22,27]。

Griscelli 综合征(GS):又分为 1~3 型,其致病基因分别为 MYO5A、RAB27A、MLPH。由于 GS 表现出毛发和皮肤色素减退,有时也将其列为白化病的亚类。GS 一般不影响视网膜色素,即不出现眼白化病表型,这是与白化病鉴别的重要依据。显微镜下观察头发毛干(hair shaft),多数 GS 患者可见到团块状(clumps)色素团。因部分 GS 患者可出现神经或精神症状、免疫功能受损等异常,容易与 HPS 或 CHS 相混淆。但 GS 一般不影响血小板致密体的发生,无出血倾向,因此血小板电镜检查是鉴别诊断的重要手段^[15]。

斑驳病:又名“图案状白斑病(patterned leukoderma)”,是一种以色素减少为特征的常染色体显性遗传病。患者出生时即有色素脱失斑,可发生于任何部位,但常见于面部中央、前胸、腹部等身体前侧。白斑形状不规则,大小不一,边界清楚。最具特征的是发生在额部中央或稍偏部位的三角形或菱形白斑,并伴有横跨发际的局限性白发。有时额部白发是本病的唯一表现。部分患者还合并有其他发育异常。已知 KIT 基因突变是斑驳病的主要病因,其发生是由于来源于神经嵴细胞的黑色素母细胞增殖或分化缺陷所导致的黑色素细胞局部缺乏。

Waardenburg 综合征(WS):又称“先天性耳聋-眼病-白额发综合征”。呈常染色体显性或隐性遗传。在人群中的发病率约为 1/15 000,患者表现为听觉-色素障碍,即先天性感音神经性耳聋、虹膜异色症、白额发、早白发、局部皮肤色素缺失。根据伴随症状的不同,该综合征又被分为 4 个亚型(表 2)^[28]。目前的研究认为,WS 的发生是由于 PAX3、MITF、EDN3 及 SOX10 等基因发生变异,导致胚胎期神经嵴衍生细胞无法正常移行分化所致。

白癜风:是一种后天发生的色素减退性疾病,病因尚不清楚。“免疫学说”(即由于免疫因素导致黑色素细胞损毁,从而引起色素缺乏)目前被认为是白癜风发生的主要机制。遗传因素在白癜风的发病中也扮演一

定的角色。精神创伤、化学刺激等可诱发或加重白癜风皮损。白斑可发生于任何年龄和部位,可呈局部和泛发性,且可进行性发展扩大。泛发性白癜风有时可累及全身,白斑部位的毛发也可能变白,但其他器官、系统不受累,可与白化病鉴别。

4 临床遗传咨询

白化病目前由于缺乏有效的治疗,通过产前诊断预防患儿出生尤为重要,特别是 HPS 和 CHS 等危害严重的综合征型白化病。在基因检测的基础上开展产前诊断、遗传咨询和婚育指导,可以有效地预防重型患儿的出生。除 OA-1 为 X 连锁隐性遗传外,其他白化病亚型均呈常染色体隐性遗传,携带者夫妇的后代患病风险为 25%。其再生育时需进行基因诊断和产前诊断。夫妻一方为白化病患者,另一方也需要做基因筛查,以排除携带同型致病基因的可能性。双方均为白化病患者,需先行分子分型诊断。相同亚型的夫妇可能再次生育患儿。不同亚型的夫妇则可能生育表型正常的后代^[19]。高通量测序将有利于携带者的检出。

白化病的危害主要是眼部损害和易患皮肤癌。除对症治疗外,应尽可能减少紫外线对眼睛和皮肤的损害。紫外线强烈时,应尽量减少外出,或穿长袖衣服、戴帽子、墨镜、涂抹防晒霜等。HPS 患者因有出血倾向,应避免服用含有乙酰水杨酸和阿司匹林等成分的药物。分娩、拔牙或做大型手术时,医师需提前采取相应的预防措施。部分 HPS 患者静脉输注血管加压素(1-de-amino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)可刺激血管性血友病因子(vWF)的释放,减轻出血倾向,常作为术前用药^[25]。但需要注意的是,我国人群 HPS 以 HPS-1、HPS-3 和 HPS-6 亚型为主,这些亚型对 DDAVP 的术前处理缺乏有效释放 vWF 的效应,需考虑其他的止血方案^[29]。急性期的 HPS 患者可采取输血治疗。CHS 患者可出现严重的免疫缺陷,通常需要考虑进行骨髓移植。吸烟可加重肺纤维化。严重肺纤维化的患者可考虑肺移植。炎性肠病可使用激素类或其他抗炎药物治疗^[25]。

5 相关网络资源

首都医科大学附属北京儿童医院李巍课题组针对人和小鼠的白化病相关基因,设计出一种基因导向型文件(gene-oriented file)格式,收录了不同白化病基因的突变并整合了相关数据,同时利用生物信息学工具进行预测分析,开发出一个 HPSD 数据库(<http://www.genelab-bch.com.cn/HPSD/>)^[18]。

美国明尼苏达大学的 William Oetting 实验室建

立了一个白化病数据库(Albinism Database,<http://www.ifpcs.org/albinism/>)^[30],收录了部分白化病的已知基因突变和 SNP。此外,欧洲色素细胞学会建立了一个色素相关基因数据库(Color Genes,<http://www.espcr.org/micemut/>),这些基因可以导致色素减低或沉着^[16],其中一些基因的突变在小鼠或其他模式动物中被证实可导致白化病,是人类白化病候选基因的重要资源。

参与本指南撰写的专家名单:李巍、齐展、郝婵娟(国家儿童医学中心;首都医科大学附属北京儿童医院遗传与出生缺陷防治中心;北京市儿科研究所出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室;儿科重大疾病研究教育部重点实验室);魏爱华(首都医科大学附属北京同仁医院皮肤科);白大勇(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院眼科)

参与本指南审读的专家名单:杨正林(电子科技大学医学院、电子科技大学附属医院·四川省人民医院人类疾病基因研究重点实验室)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Montoliu L, Gronskov K, Wei AH, et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27(1): 11-18. DOI: 10.1111/pcmr.12167.
- [2] Ammann S, Schulz A, Krageloh-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.
- [3] Suzuki T, Li W, Zhang Q, et al. The gene mutated in cocoa mice, carrying a defect of organelle biogenesis, is a homologue of the human Hermansky-Pudlak syndrome-3 gene[J]. *Genomics*, 2001, 78(1-2): 30-37. DOI: 10.1006/geno.2001.6644.
- [4] Suzuki T, Li W, Zhang Q, et al. Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in *HPS4*, the human homolog of the mouse light-ear gene[J]. *Nat Genet*, 2002, 30(3): 321-324. DOI: 10.1038/ng835.
- [5] Zhang Q, Zhao B, Li W, et al. *Ru2* and *Ru* encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(2): 145-153. DOI: 10.1038/ng1087.
- [6] Li W, Zhang Q, Oiso N, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1) [J]. *Nat Genet*, 2003, 35(1): 84-89. DOI: 10.1038/ng1229.
- [7] Wei AH, Li W. Hermansky-Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26(2): 176-192. DOI: 10.1111/pcmr.12051.
- [8] Wei AH, Zang DJ, Zhang Z, et al. Exome sequencing identifies *SLC24A5* as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(7): 1834-1840. DOI: 10.1038/jid.2013.49.
- [9] Wei A, Wang Y, Long Y, et al. A comprehensive analysis reveals mutational spectra and common alleles in Chinese patients with oculocutaneous albinism[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130

- (3): 716-724. DOI: 10.1038/jid.2009.339.
- [10] Wei A, Yang X, Lian S, et al. Implementation of an optimized strategy for genetic testing of the Chinese patients with oculocutaneous albinism[J]. J Dermatol Sci, 2011, 62(2): 124-127. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.02.009.
- [11] Wei A, Lian S, Wang L, et al. The first case report of a Chinese Hermansky-Pudlak syndrome patient with a novel mutation on *HPS1* gene[J]. J Dermatol Sci, 2009, 56(2): 130-132. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.07.007.
- [12] Wei A, Yuan Y, Bai D, et al. NGS-based 100-gene panel of hypopigmentation identifies mutations in Chinese Hermansky-Pudlak syndrome patients[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2016, 29(6): 702-706. DOI: 10.1111/pcmr.12534.
- [13] 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, 2018, 32(3): 373-380. DOI: 10.1111/pcmr.12748.
- [14] Lasseaux E, Plaisant C, Michaud V, et al. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(4): 466-474. DOI: 10.1111/pcmr.12688.
- [15] Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, et al. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008, 9: 359-386. DOI: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164303.
- [16] Bennett DC, Lamoreux ML. The color loci of mice - a genetic century[J]. Pigment Cell Res, 2003, 16(4): 333-344. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00067.x.
- [17] Baxter LL, Watkins-Chow DE, Pavan WJ, et al. A curated gene list for expanding the horizons of pigmentation biology[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 32(3): 348-358. DOI: 10.1111/pcmr.12743.
- [18] Li W, He M, Zhou H, et al. Mutational data integration in gene-oriented files of the Hermansky-Pudlak Syndrome Database[J]. Hum Mutat, 2006, 27(5): 402-407. DOI: 10.1002/humu.20309.
- [19] Wei AH, Zang DJ, Zhang Z, et al. Prenatal genotyping of four common oculocutaneous albinism genes in 51 Chinese families [J]. J Genet Genomics, 2015, 42(6): 279-286. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.05.001.
- [20] Hutton SM, Spritz RA. Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-Hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(10): 2442-2450. DOI: 10.1038/jid.2008.109.
- [21] Wei AH, He X, Li W. Hypopigmentation in Hermansky-Pudlak syndrome[J]. J Dermatol, 2013, 40(5): 325-329. DOI: 10.1111/1346-8138.12025.
- [22] Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, et al. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes[J]. Exp Dermatol, 2009, 18(9): 741-749. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00896.x.
- [23] Wang Y, Guo X, Wei A, et al. Identification of a novel mutation in a Chinese family with X-linked ocular albinism[J]. Eur J Ophthalmol, 2009, 19(1): 124-128. DOI: 10.1177/112067210901900118.
- [24] Hutton SM, Spritz RA. A comprehensive genetic study of autosomal recessive ocular albinism in Caucasian patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(3): 868-872. DOI: 10.1167/iovs.07-0791.
- [25] Huizing M, Malicdan MCV, Gochoico BR, et al. Hermansky-Pudlak syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. eds. GeneReviews. Seattle (WA); 1993.
- [26] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [27] Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders[J]. Am J Med Genet, 2004, 131C(1): 75-81. DOI: 10.1002/ajmg.c.30036.
- [28] Tachibana M, Kobayashi Y, Matsushima Y. Mouse models for four types of Waardenburg syndrome[J]. Pigment Cell Res, 2003, 16(5): 448-454. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00066.x.
- [29] Ma J, Zhang Z, Yang L, et al. BLOC-2 subunit HPS6 deficiency affects the tubulation and secretion of von Willebrand factor from mouse endothelial cells [J]. J Genet Genomics, 2016, 43(12): 686-693. DOI: 10.1016/j.jgg.2016.09.007.
- [30] Oetting WS, Fryer JP, Shriram S, et al. Oculocutaneous albinism type 1: the last 100 years[J]. Pigment Cell Res, 2003, 16(3): 307-311. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00045.x.

(收稿日期:2019-01-21)

(本文编辑 李岭)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于统计学检验结论在文章中表达的要求

根据人民卫生出版社出版的全国高等学校教材《卫生统计学》第 5 版,报告统计学检验的结论时,对 P 值小于或等于检验水准(一般为 0.05)的情况,一律描述为“差异有统计学意义”,同时写明 P 的具体数值或相应的不等式,不再采用将 $P < 0.05$ 描述为“差异有显著意义(或差异有显著性)”、将 $P < 0.01$ 描述为“差异有非常显著意义(或差异有非常显著性)”的表达方法。在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。

《中华医学遗传学杂志》编辑部