

角膜曲率相关基因多态性与中国汉族人群高度近视的关系

邓振华 叶子萌 龚波 鲁芳

611756 成都,西南交通大学生命科学与工程学院(邓振华、叶子萌);610072 成都,四川省人民医院人类疾病基因研究四川省重点实验室(龚波、鲁芳)

通信作者:鲁芳,Email:lufangfang@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.010

【摘要】 背景 高度近视是患者视力障碍的主要因素之一,高度近视的防治是目前研究的热点,而角膜曲率异常是近视发病的重要因素。全基因组关联研究(GWAS)证实多个基因与角膜曲率改变有关,但角膜曲率相关基因与高度近视发生和发展的关系尚不十分清楚。目的 探讨角膜曲率相关基因雷帕霉素靶蛋白基因(*MTOR*)的 rs74225573 位点、胞嘧啶核苷酸磷酸激酶基因 1(*CMPKI*)的 rs60078183 位点、血小板衍生生长因子受体 α 基因(*PDGFRA*)的 rs1800813 位点和视黄醇结合蛋白基因 3(*RBP3*)的 rs11204213 位点与中国汉族人群高度近视发病的关联性。方法 采用前瞻性队列研究方法,于 2012 年 2 月至 2013 年 8 月在四川省人民医院眼科纳入高度近视患者 483 例,屈光度右眼为(-10.84±4.69)D,左眼为(-10.35±4.67)D;眼轴长度右眼为(28.15±2.27)mm,左眼为(27.72±2.51)mm。同期纳入年龄和性别匹配的 519 名正常志愿者作为对照。所有受检者均为汉族且无亲缘关系。采集受检者外周静脉血 4 ml 提取 DNA,根据 NCBI 网站获取的 rs74225573、rs60078183、rs1800813 和 rs11204213 位点信息利用 primer 3.0 在线设计引物,采用实时定量 PCR 法对 4 个 SNPs 位点进行扩增并用遗传分析仪进行基因分型,分析其与高度近视的关系。结果 4 个 SNPs 位点的基因型分布均符合哈迪-温伯格平衡(HWE),证实本研究的资料具有群体代表性。高度近视组与正常对照组间 rs74225573、rs60078183 和 rs11204213 最小等位基因频率(MAF)的差异均无统计学意义(rs74225573: $P_{\text{年龄校正}}=0.935$, $OR=0.98$;rs60078183: $P_{\text{年龄校正}}=0.782$, $OR=1.04$;rs11204213: $P_{\text{年龄校正}}=0.058$, $OR=1.66$),高度近视组 rs1800813 的 MAF 明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P_{\text{年龄校正}}=0.001$, $OR=0.64$)。加性模型 1(AB 与 BB 比较)、加性模型 2(AA 与 BB 比较)、显性模型(AA+AB 与 BB 比较)、隐性模型(AA 与 AB+BB 比较)4 种统计学模型分析显示,高度近视组与正常对照组间 rs74225573、rs60078183 和 rs11204213 基因型频率的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),加性模型 1 和显性模型分析显示高度近视组与正常对照组间 rs1800813 位点基因型频率的差异均有统计学意义(加性模型 1: $P=0.002$, $OR=0.59$;显性模型: $P=0.001$, $OR=0.58$)。结论 rs74225573(*MTOR*)、rs60078183(*CMPKI*)和 rs11204213(*RBP3*)SNP 与中国汉族人群高度近视无明显关联性,而 rs1800813(*PDGFRA*)SNP 与中国汉族人群高度近视显著相关。

【关键词】 高度近视;角膜曲率;单核苷酸多态性;血小板衍生生长因子受体 α 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81241001、81371048)

Genetic association between corneal curvature-related genes and high myopia in Chinese Han population

Deng Zhenhua, Ye Zimeng, Gong Bo, Lu Fang

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 611756, China (Deng ZH, Ye ZM); Sichuan Provincial Key Laboratory for Human Disease Gene Study, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China (Gong B, Lu F)

Corresponding author: Lu Fang, Email: lufangfang@126.com

【Abstract】 **Background** High myopia is one of the primary factors of visual impairment, and its prevention and management are researching hot topics. Corneal curvature (CC) measures the steepness of the cornea which is an important parameter leading to myopia. Genome-wide association study (GWAS) showed that several genes are associated with CC in Asian populations. However, the association of corneal curvature-related genes with high myopia is unclear up to now. **Objective** This study was to investigate the association between single nucleotide polymorphism (SNP) in the rs74225573 (mechanistic target of rapamycin [*MTOR*]), rs60078183 (cytidine/uridine monophosphate kinase 1 [*CMPKI*]), rs1800813 (platelet derived growth factor receptor alpha [*PDGFRA*]),

rs11204213 (retinol binding protein 3 [*RBP3*]) and high myopia in Chinese Han population. **Methods** A prospective cohort study was performed. Four hundreds and eighty-three patients with high myopia were collected in Sichuan Provincial People's Hospital from February 2012 to August 2013, with the diopter (-10.84 ± 4.69) D in the right eyes and (-10.35 ± 4.67) D in the left eyes or ocular axial length of (28.15 ± 2.27) mm in the right eyes and (27.72 ± 2.51) mm in the left eyes. Five hundreds and nineteen normal volunteers matched in age and gender were included in the same period as controls, and all the subjects were Chinese Han people without genetic relationship. The periphery blood of 4 ml was obtained for the DNA extraction from each subject under the written informed consent. The primers of rs74225573, rs60078183, rs1800813 and rs11204213 were designed based on the information of NCBI website. The four SNPs were amplified by real-time PCR and genotyped by SNaPshot method. **Results** All the genotype frequencies of these four SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). There are no significant differences in minor allele frequency (MAF) distribution of rs74225573, rs60078183 and rs11204213 between high myopia group and normal control group (rs74225573: $P_{\text{age-corrected}} = 0.935$, $OR = 0.98$; rs60078183: $P_{\text{age-corrected}} = 0.782$, $OR = 1.04$; rs11204213: $P_{\text{age-corrected}} = 0.058$, $OR = 1.66$), and the MAF of rs1800813 was significantly higher in the high myopia group than that in the normal control group ($P_{\text{age-corrected}} = 0.001$, $OR = 0.64$). The genotype frequency of rs74225573, rs60078183 and rs11204213 was not evidently different in additive model 1 (AB vs. BB), additive model 2 (AA vs. BB), dominant model (AA+AB vs. BB) and recessive model (AA vs. AB+BB) (all at $P > 0.05$), while significant differences were found in genotype frequency of rs1800813 both in additive model 1 and dominant model (additive model 1: $P = 0.002$, $OR = 0.59$; dominant model: $P = 0.001$, $OR = 0.58$). **Conclusions** The SNP of rs1800813 in the *PDGFRA* gene is associated with the pathogenesis of high myopia in the Chinese Han population, but the SNPs of rs74225573 (*MTOR* gene), rs60078183 (*CMPK1* gene) and rs11204213 (*RBP3* gene) appear to be not associated with high myopia.

[Key words] High myopia; Corneal curvature; Single nucleotide polymorphism; Platelet derived growth factor receptor alpha gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81241001, 81371048)

近视是一种常见的眼科疾病,按照其严重程度不同可分为低度、中度和高度近视。研究表明,不同地区的近视发病率有很大差异,亚洲人群,尤其是东亚人群的近视发病率高达 70% ~ 90%,欧美地区为 20% ~ 30%,澳洲和非洲最低,约为 10%^[1]。病理性近视是指眼球等效球镜大于 -6.0 D,并伴有眼轴进行性延长、球壁组织变薄及眼底退行性变性的眼部屈光不正。病理性近视常见的眼底改变有 Fuchs 斑、后巩膜葡萄肿、视网膜脉络膜萎缩、黄斑部漆裂纹、黄斑出血及视网膜变性等,是重要的致盲原因之一^[2]。此外,病理性近视亦可伴发多种并发症,如白内障、视网膜脱离、青光眼等^[3]。近视是遗传和环境因素共同作用的复杂眼病,其中遗传因素在高度近视的发病中起着重要作用^[4-5]。随着基因检测技术,如连锁分析、候选基因筛查和全基因组扫描等的应用,新的近视相关连锁位点不断被发现和定位,也有多个近视相关的基因被报道^[6-7]。曾有研究者通过全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, *MTOR*) 基因、胞嘧啶核苷磷酸激酶 1 (cytidine/uridine monophosphate kinase 1, *CMPK1*) 基因、血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha, *PDGFRA*) 基因以及视黄醇结合蛋白 3 (retinol binding protein 3, *RBP3*) 基

因与亚洲人群的角膜曲率有关^[8]。在影响人眼状态的诸多因素中,角膜曲率是判断眼有无散光及确定散光性质的重要因素,散光异常与近视的发病密切相关,人眼角膜不同区域厚薄程度与角膜曲率不同,引起角膜各子午线的曲度不一致,导致光线不能准确地聚焦在视网膜上形成清晰的物像。此外,角膜对眼球发育过程中眼轴延长引起的屈光改变起着代偿作用^[9-11]。本研究对角膜曲率相关基因 *MTOR* 的 rs74225573 位点、*CMPK1* 的 rs60078183 位点、*PDGFRA* 的 rs1800813 位点以及 *RBP3* 的 rs11204213 位点进行病例对照关联分析,探讨上述基因位点单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与中国汉族人群高度近视的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2012 年 2 月至 2013 年 8 月在四川省人民医院眼科纳入高度近视患者 483 例;其中男 192 例,女 291 例;平均 (35 ± 17) 岁;屈光度右眼为 (-10.84 ± 4.69) D,左眼为 (-10.35 ± 4.67) D;眼轴长度右眼为 (28.15 ± 2.27) mm,左眼为 (27.72 ± 2.51) mm;双眼等效球镜度均 > -6.0 D。同期纳入 519 名四川省人民医院汉族健康体检志愿者,其中男 280 名,女 239 名;平均 (52 ± 12)

岁。所有与试验有关的调查和取样过程均获得受试者同意并签署知情同意书。所有受检者无亲缘关系。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 试剂 A 的配制: KHCO_3 1 g/L, NH_4Cl 8.3 g/L, EDTA 0.037 g/L; 试剂 B 的配制: Tris-HCl 100 mmol/L (pH=8), NaCl 200 mmol/L, EDTA- Na_2 2 mmol/L, SDS 80 mmol/L; 试剂 C 的配制: NaCl 36 g/L。采集受检者外周静脉血 4 ml, 加入 2 倍容积的试剂 A, 颠倒置放, 室温下静置 10 min, 离心半径 40 cm, 3 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 加入 6~8 ml 试剂 A, 3 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 漩涡振荡 30 s, 充分分散白细胞团; 加入 4 ml 试剂 B 和 40 μl 蛋白激酶 K, 65 $^\circ\text{C}$ 水浴 30~60 min, 冷却至室温, 加入 1.5 ml 试剂 C, 室温下 3 000 r/min 离心 10 min, 转移上清至另一离心管, 加入 4 ml 异丙醇, 颠倒混匀 10~15 次, 室温下 3 000 r/min 离心 15 min, 弃上清, 加入 2 ml 体积分数 75% 乙醇轻轻振荡, 室温下 3 000 r/min 离心 15 min, 弃上清, 将离心管室温干燥 1~2 h, 加 100 μl 超纯水溶解, 分光光度计测 DNA 浓度, 工作液质量浓度校正至 50 ng/ μl , -20 $^\circ\text{C}$ 保存。

1.2.2 SNP 位点选择及引物设计 从 NCBI 网站获取 rs74225573、rs60078183、rs1800813 和 rs11204213 位点周边序列信息, 利用 primer 3.0 在线设计引物, 引物由上海生工生物工程有限公司合成。引物序列信息见表 1。

表 1 引物序列

| 染色体 | 基因 | SNP 位点 | 引物序列(5'-3') |
|-------------|--------|------------|---|
| 1:11280994 | MTOR | rs74225573 | 正义链: CCCCTAGAGCTTCCAGATGG |
| | | | 反义链: TTTCTGAACCCGGGAGACA |
| | | | SNaPshot: TGACAGAAGCTAGACGTTGCTAGATAAGAT |
| 1:47857307 | CMPKI | rs60078183 | 正义链: CCGACAGCAAGGAAATGAGG |
| | | | 反义链: AAATGAGGCAAGCATGGTGG |
| | | | SNaPshot: AGCTGGGATTACAGGTGCAC |
| 4:55094467 | PDGFRA | rs1800813 | 正义链: TGACCCCAACCCCAACAGGAG |
| | | | 反义链: AGGAATCCTACCACCGCCTCCG |
| | | | SNaPshot: TCGTTTCTCCCGACACTGGCCTCTCGCCTTGGGGCCAGG |
| 10:48388228 | RBP3 | rs11204213 | 正义链: AAAGGGCTTCGCTCATGGGCAC |
| | | | 反义链: GCTGGTGATCCACCTGCGCTAC |
| | | | SNaPshot: ACTCATGGCCATCTGGGTGGGCATGGATGATATAAGGGGTGCCCA |

注: SNP: 单核苷酸多态性; MTOR: 雷帕霉素靶蛋白基因; CMPKI: 胞嘧啶核苷酸磷酸激酶基因 1; PDGFRA: 血小板衍生生长因子受体 α 基因; RBP3: 视黄醇结合蛋白基因 3

1.2.3 实时定量 PCR 法扩增 SNPs 位点 PCR 反应体系: 2 倍 Taq Mix 5 μl , 上下游引物各 0.5 μl , DNA 1 U (商品单位), ddH₂O 3 μl 。PCR 反应条件: 95 $^\circ\text{C}$ 预变性 5 min; 95 $^\circ\text{C}$ 变性 30 s, 退火 30 s, 72 $^\circ\text{C}$ 延伸 45 s, 共 38 个循环; 72 $^\circ\text{C}$ 再延伸 7 min, 12 $^\circ\text{C}$ 保温。rs74225573

和 rs1800813 退火温度为 55 $^\circ\text{C}$, rs60078183 和 rs11204213 退火温度为 65 $^\circ\text{C}$ 。

1.2.4 遗传分析仪检测基因的分型 配制纯化酶: 将 5 μl 核酸外切酶 Exon I (英国 Biolabs 公司)、51 μl 碱性磷酸酶缓冲液 (Fast AP Buffer) (美国 Promega 公司) 以及 410 μl ddH₂O 加入至 1 000 ml 碱性磷酸酶 (Fast AP) (美国 Promega 公司) 中配制纯化酶, 放置待用。将 3.5 μl PCR 扩增产物加入 1.5 μl 纯化酶中, 于 PCR 仪上机纯化, 纯化程序: 37 $^\circ\text{C}$ 30 min, 80 $^\circ\text{C}$ 15 min, 12 $^\circ\text{C}$ 保温。单碱基延伸 (SNaPshot) 反应: 96 孔板中每孔加入 1.5 μl 纯化产物、0.2 μl multiplex (美国 ABI 公司)、0.2 μl SNaPshot 引物和 3 μl ddH₂O。PCR 仪上机反应, 反应程序为 96 $^\circ\text{C}$ 预变性 1 min; 96 $^\circ\text{C}$ 变性 10 s, 50 $^\circ\text{C}$ 退火 5 s, 60 $^\circ\text{C}$ 延伸 30 s, 共 25 个循环; 4 $^\circ\text{C}$ 保温。上述反应产物中每孔加 10 μl ddH₂O, 用 3130XL 遗传分析仪 (美国 ABI 公司) 检测基因型。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。高度近视组和正常对照组间基因型的哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 检验证实符合 HWE ($P>0.05$)。高度近视组与正常对照组间患者基因型和最小等位基因频率的差异比较均采用 χ^2 检验, 并计算 P 值、 $P_{\text{年龄校正}}$ 值和 $P_{\text{修正}}$ 值 [$(P_{\text{年龄校正}} \times 4 (\text{SNP 个数}), >1$ 者取 1)]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计算 OR 值及 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

应用计算软件 Power and Sample Size Calculation (Version 3.1.2) 对本试验选取的样本量进行效力分析。

2 结果

2.1 SNPs 等位基因频率分布情况

rs74225573、rs60078183、rs1800813 和 rs11204213 基因型符合 HWE ($P>0.05$), 研究具有群体代表性。对 rs74225573、rs60078183、rs1800813 和 rs11204213 等位基因频率分析显示矫正年龄和性别后, 高度近视组和正常对照组间受检者 rs74225573、rs60078183 和 rs11204213 SNP 位点最小等位基因

频率 (minor allele frequency, MAF) 的差异均无统计学意义 (rs74225573: $P_{\text{年龄校正}} = 0.935$, $OR = 0.98$; rs60078183: $P_{\text{年龄校正}} = 0.782$, $OR = 1.04$; rs11204213: $P_{\text{年龄校正}} = 0.058$, $OR = 1.66$), 2 个组间 rs1800813 位点 MAF 的差异有统计学意义 ($P=0.001$, $OR=0.64$) (表 2)。

表 2 高度近视组与正常对照组 4 个 SNP 位点等位基因频率比较

| 组别 | 样本量 | rs74225573(A/G) | | rs60078183(A/G) | | rs1800813(A/G) | | rs11204213(C/T) | |
|---------------------|-----|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | | MAF | HWE | MAF | HWE | MAF | HWE | HWE | HWE |
| 高度近视组 | 483 | 0.111 | 0.71 | 0.168 | 0.15 | 0.180 | 0.88 | 0.060 | 0.82 |
| 正常对照组 | 519 | 0.123 | 0.15 | 0.183 | 0.97 | 0.234 | 0.89 | 0.038 | 0.67 |
| P 值 | | 0.511 | | 0.371 | | 0.004 | | 0.026 | |
| P _{年龄校正} 值 | | 0.935 | | 0.782 | | 0.001 | | 0.058 | |
| P _{修正} 值 | | 1.000 | | 1.000 | | 0.004 | | 0.232 | |
| OR(95% CI) | | 0.98(0.65-1.49) | | 1.04(0.78-1.39) | | 0.64(0.49-0.83) | | 1.66(0.98-2.82) | |

注:SNP:单核苷酸多态性;MAF:最小等位基因频率;HWE:哈迪-温伯格平衡;P_{年龄校正}:经年龄性别校正后 P 值;P_{修正}:修正 P 值=校正 P 值×4(SNP 个数),大于 1 的取 1;OR:相对危险度;CI:可信区间(χ^2 检验)

2.2 不同统计学模型中高度近视组与正常对照组间 SNPs 基因型频率差异比较

加性模型 1、加性模型 2、显性模型、隐性模型 4 种统计学模型分析显示,高度近视组与正常对照组间 rs74225573、rs60078183、rs11204213 位点基因型频率的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),加性模型 1 和显性模型统计下高度近视组与正常对照组间 rs1800813 位点基因型频率的差异均有统计学意义(加性模型 1: $P = 0.002$, $OR = 0.59$;显性模型: $P = 0.001$, $OR = 0.58$)(表 3)。

表 3 不同统计模型下高度近视组与正常对照组间各基因型频率差异比较

| SNP | 组别 | 基因型[n(%)] | | | 统计学模型 | OR(95% CI) | P 值 |
|------------|-------|-----------|-----------|-----------|--------|------------------|-------|
| | | AA | AB | BB | | | |
| rs74225573 | 正常对照组 | 3(0.7) | 93(23.1) | 307(76.2) | | 1 | |
| | 高度近视组 | 3(1.0) | 59(20.2) | 230(78.8) | 加性模型 1 | 0.94(0.60-1.49) | 0.798 |
| | | | | | 加性模型 2 | 1.50(0.21-10.49) | 0.686 |
| | | | | | 显性模型 | 0.96(0.61-1.51) | 0.855 |
| | | | | | 隐性模型 | 1.53(0.21-10.99) | 0.672 |
| rs60078183 | 正常对照组 | 17(3.3) | 153(30.0) | 341(66.7) | | 1 | |
| | 高度近视组 | 18(3.7) | 126(26.1) | 339(70.2) | 加性模型 1 | 0.94(0.67-1.32) | 0.709 |
| | | | | | 加性模型 2 | 1.53(0.65-3.62) | 0.336 |
| | | | | | 显性模型 | 0.99(0.71-1.37) | 0.941 |
| | | | | | 隐性模型 | 1.60(0.67-3.80) | 0.292 |
| rs1800813 | 正常对照组 | 29(5.6) | 185(35.6) | 305(58.8) | | 1 | |
| | 高度近视组 | 15(3.4) | 131(29.3) | 300(67.3) | 加性模型 1 | 0.59(0.43-0.83) | 0.002 |
| | | | | | 加性模型 2 | 0.49(0.22-1.06) | 0.068 |
| | | | | | 显性模型 | 0.58(0.42-0.80) | 0.001 |
| | | | | | 隐性模型 | 0.60(0.28-1.26) | 0.173 |
| rs11204213 | 正常对照组 | 1(0.2) | 33(7.1) | 428(92.7) | | 1 | |
| | 高度近视组 | 2(0.4) | 53(11.2) | 419(88.4) | 加性模型 1 | 1.68(0.96-2.95) | 0.068 |
| | | | | | 加性模型 2 | 2.09(0.12-35.32) | 0.610 |
| | | | | | 显性模型 | 1.70(0.98-2.94) | 0.060 |
| | | | | | 隐性模型 | 1.99(0.12-33.67) | 0.634 |

注:SNP:单核苷酸多态性;加性模型 1:AB 与 BB 比较;加性模型 2:AA 与 BB 比较;显性模型:AA+AB 与 BB 比较;隐性模型:AA 与 AB+BB 比较;A:小等位基因;OR 值与 P 值:年龄性别校正后;OR:相对危险度;CI:可信区间

2.3 样本量效力分析

应用 Power and Sample Size Calculation(Version 3.1.2)软件计算本研究选取的样本量的效力。rs74225573、rs60078183、rs11204213、rs1800813 位点在角膜曲率中的效应在高度近视患者中表现时,样本量效力均大于 80%。按照本研究中高度近视的效应值计算,只有 rs1800813 的效力 > 80%(表 4)。

表 4 样本量和效力分析

| SNPs 位点 (等位基因) | MAF (对照) | OR (高度近视) (角膜曲率) | OR (高度近视) (角膜曲率) | POWER (高度近视) (角膜曲率) | POWER (高度近视) (角膜曲率) |
|-------------------|-------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| rs74225573(G) | 0.123 | 0.98 | 0.16 | 5.1% | 100.0% |
| rs60078183(G) | 0.183 | 1.04 | 0.13 | 5.7% | 100.0% |
| rs1800813(G) | 0.234 | 0.64 | 0.10 | 81.0% | 100.0% |
| rs11204213(C) | 0.038 | 1.66 | 3.45 | 40.4% | 99.8% |

注:SNP:单核苷酸多态性;MAF:最小等位基因频率;OR:优势比;POWER:效力

3 讨论

眼球屈光度与眼轴长度是诊断近视以及近视程度的重要指标。眼球的屈光状态受眼轴长度、角膜系统、晶状体系统等多种因素的影响,这些因素协同互补,共同维持人眼正常的屈光状态。在眼球的发育过程中,角膜与晶状体变得平坦以降低由于眼轴增长而带来的屈光状态的改变^[12-14]。角膜曲率是衡量角膜状态的重要参数,角膜曲率异常引起的角膜对眼轴的代偿不足可对眼球的屈光状态产生影响。

Ding 等^[15]的研究发现,PDGFR- α 反义寡核苷酸抑制兔晶状体上皮细胞的增生,推测 PDGFR- α 反义寡核苷酸是通过抑制 PDGFR- α 信号通路来抑制晶状体上皮细胞增生的,从而阻止后囊膜混浊的形成。PDGFRA 基因与高度近视的发生也有一定的关联,可能是因为 PDGFRA 基因表达产物对人晶状体上皮细胞产生影响,导致人眼晶状体或者角膜曲率的改变^[16],进而引起人眼晶状体系统和角膜不足以代偿眼轴的改变^[17],

导致高度近视的发生。*PDGFRA* 基因的 rs1800813 位点与角膜散光密切相关,而 *MTOR*、*CMPK1*、*RBP3* 基因与眼轴长度相关,与等效球镜度无明显相关性。Fan 等^[18]的研究也证实 *PDGFRA* 与角膜散光有关。本研究结果显示,高度近视组 *PDGFRA* 基因的 rs1800813 位点等位基因和基因型频率均高于正常对照组。样本量和效力分析结果显示本研究所选 4 个 SNP 位点角膜曲率效力值均 > 80%, 高度近视的效力值中仅 rs1800813 位点的效力值 > 80%, 证实 *PDGFRA* 基因 rs1800813 位点与高度近视有关,推测 *MTOR*、*CMPK1*、*RBP3* 是影响眼轴长度的相关基因,而不是影响眼球屈光度的相关基因。*PDGFRA* 基因在高度近视发生和发展过程中所起的作用还需进一步研究。

志谢 感谢四川省人民医院眼科在提供病源资料方面与本实验室的合作

参考文献

[1] Jones D, Luensmann D. The prevalence and impact of high myopia[J]. Eye Contact Lens, 2012, 38 (3) : 188 - 196. DOI: 10. 1097/ICL. 0b013e31824cbe3.

[2] Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2005, 25 (5) : 381-391. DOI: 10. 1111/j. 1475-1313. 2005. 00298. x.

[3] 胡诞宁, 褚仁远, 吕帆, 等. 近视眼学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 96-99.

[4] Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics; the Genes in Myopia (GEM) twin study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (11) : 4756-4761. DOI: 10. 1167/iovs. 06-0270.

[5] Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, et al. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (1) : 126-131. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2385.

[6] Young TL. Molecular genetics of human myopia; an update [J/OL]. Optom Vis Sci, 2009, 86 (1) : E8-E22 [2016-08-16]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC3718050/. DOI: 10. 1097/OPX. 0b013e3181940655.

[7] Zhang Q. Genetics of refraction and myopia[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134: 269-279. DOI: 10. 1016/bs. pmbs. 2015. 05. 007.

[8] Chen P, Miyake M, Fan Q, et al. *CMPK1* and *RBP3* are associated with corneal curvature in Asian populations [J]. Hum Mol Genet, 2014,

23 (22) : 6129-6136. DOI: 10. 1093/hmg/ddu322.

[9] Grosvenor T, Goss DA. Role of the cornea in emmetropia and myopia [J]. Optom Vis Sci, 1998, 75 (2) : 132-145.

[10] Grosvenor T, Scott R. Role of the axial length/corneal radius ratio in determining the refractive state of the eye [J]. Optom Vis Sci, 1994, 71 (9) : 573-579.

[11] Troilo D. Neonatal eye growth and emmetropisation-a literature review [J]. Eye (Lond), 1992, 6 (Pt 2) : 154-160.

[12] Iyamu E, Iyamu J, Obiakor CI. The role of axial length-corneal radius of curvature ratio in refractive state categorization in a nigerian population [J]. ISRN Ophthalmol, 2011, 2011 : 138941. DOI: 10. 5402/2011/138941.

[13] He X, Zou H, Lu L, et al. Axial length/corneal radius ratio; association with refractive state and role on myopia detection combined with visual acuity in Chinese school children [J/OL]. PLoS One, 2015, 10 (2) : e0111766 [2016-12-24]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/25693186. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0111766.

[14] 李娟, 曾颖, 崔颖, 等. 青少年屈光不正眼屈光度与角膜曲率及眼轴的相关性[J]. 新医学, 2015, 46 (10) : 668-670. DOI: 10. 3969/g. issn. 0253-9802. 2015. 10. 006.

Li J, Zeng J, Cui Y, et al. Correlation among the diopter, corneal curvature and axial length in adolescent with ametropia [J]. New Med, 2015, 46 (10) : 668-670. DOI: 10. 3969/g. issn. 0253-9802. 2015. 10. 006.

[15] Ding ZX, Chen Y, Qiu MY, et al. Inhibitory effect of PDGFR- α antisense oligonucleotide on the proliferation of rabbit lens epithelial cells *in vitro* [J]. Int Eye Sci, 2013, 13 (8) : 1517-1520.

[16] 刘晓辉, 彭燕一, 范才文, 等. 血小板源性生长因子- α 受体沉默对人晶状体上皮细胞增生的抑制作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (8) : 749-753. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 08. 011.

Liu XH, Peng YY, Fan CW, et al. Inhibitory effect of platelet-derived growth factor- α receptor silencing on the proliferation of human lens epithelial cell [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31 (8) : 749-753. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 08. 011.

[17] 邓铮铮, 李仕明, 周跃华, 等. 近视人群角膜生物力学特性的变化及其影响因素[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34 (9) : 842-846. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 09. 014.

Deng ZZ, Li SM, Zhou YH, et al. Change in corneal biomechanical properties and influence factors in population with myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34 (9) : 842-846. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 09. 014.

[18] Fan Q, Zhou X, Khor CC, et al. Genome-wide meta-analysis of five Asian cohorts identifies *PDGFRA* as a susceptibility locus for corneal astigmatism [J/OL]. PLoS Genet, 2011, 7 (12) : e1002402 [2016-12-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/22144915. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1002402.

(收稿日期: 2017-01-24)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)

广告目次

- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 普诺明(肝素非球面散光矫正型人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 普南扑灵(0.1% 普拉洛芬滴眼液) 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 武汉市威康药品有限责任公司……前插页
- 润丽(玻璃酸钠滴眼液) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页
- 灵光(复方樟柳碱注射液) 华润紫竹药业有限公司……前插页
- 施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页
- 氟美童(氟米龙滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底