

· 专家述评 ·

## 积极开展儿童青光眼的分子遗传学研究

陈雪莉 陈宇虹 陈君毅 孙兴怀

复旦大学上海医学院眼科学与视觉科学系 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科 国家卫生健康委员会及中国医学科学院近视眼重点实验室 上海市视觉损害与重建重点实验室, 上海 200031

陈雪莉和陈宇虹对本文有同等贡献

通信作者: 孙兴怀, Email: xhsun@shmu.edu.cn

**【摘要】** 儿童青光眼的发病及临床表现复杂多样,且儿童处于视觉发育期,即便是达到了控制眼压的目的,也常因伴有屈光不正和弱视而导致视力低下,预后较差,因此儿童青光眼的诊断和治疗受到世界青光眼研究者的关注。世界青光眼协会发布的有关儿童青光眼诊断的新分类系统中除青光眼合并获得性疾病和白内障手术后继发性青光眼两类以外,其他多种类型的儿童青光眼均存在眼前节结构的发育不良,遗传因素不同程度地参与相关眼病的发生和进展,因此积极开展遗传学评估对于儿童青光眼的病因诊断和发病机制的研究,乃至对儿童青光眼的精准干预和遗传咨询都十分重要。我们简述分子遗传学在儿童青光眼中的研究现状,旨在强调相关领域的研究者应充分利用我国丰富的临床资源积极开展儿童青光眼的分子遗传学研究,为我国儿童防盲治盲和优生优育提供有用的医学证据。

**【关键词】** 青光眼/遗传性; 儿童; 分子遗传学; 眼前节发育不良

**基金项目:** 上海市重中之重(眼部疾病)临床医学中心资助项目(2017ZZ01020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200420-00274

### Actively carry out the molecular genetic study of glaucoma in children

Chen Xueli, Chen Yuhong, Chen Junyi, Sun Xinghuai

Department of Ophthalmology and Visual Science, Eye & ENT Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, NHC Key Laboratory of Myopia, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration, Shanghai 200031, China

Chen Xueli and Chen Yuhong are contributed equally to the article

Corresponding author: Sun Xinghuai, Email: xhsun@shmu.edu.cn

**【Abstract】** The pathogenesis and clinical manifestations of glaucoma in children are quite complex and diverse. Because the visual function of childhood is in a developing stage, even the intraocular pressure is controlled well, the visual function of childhood glaucoma patients is often poor from ametropia and amblyopia. So the prognosis is unsatisfying. New diagnostic classification of childhood glaucoma of the World Glaucoma Association showed that, except for glaucoma associated with acquired conditions and secondary glaucoma following cataract surgery, ocular anterior segment dysplasia in tissue structure and genetic factors are involved in the pathogenesis to different degrees in other classifications of childhood glaucoma. Therefore, it is very important for researchers to actively carry out genetic evaluation for childhood glaucoma. Current research status of molecular genetics in childhood glaucoma is briefly described here to emphasize that the researchers should make full use of available disease resources in China to carry out the study of molecular genetics in the diagnosis and classification of childhood glaucoma, which can provide more evidences for the prevention and treatment of blindness in children and healthy birth policy.

**【Key words】** Glaucoma/genetic; Childhood; Molecular genetics; Anterior segment dysgenesis

**Fund program:** The Project of the Top Priority of Clinical Medicine Center of Shanghai (2017ZZ01020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200420-00274

儿童青光眼对视功能的危害极大且临床表现复杂多样,导致发现时多数已有明显的视功能损害,此外儿童处于视觉发育的关键期,即便经过积极治疗使得眼

压得到良好控制,往往也会伴存眼球形态变化和发育影响而有屈光不正和弱视,视力低下,预后较成年青光眼患者差。虽然儿童青光眼的总体发病率不高,但我

国人口基数大,儿童青光眼对视功能的危害给我国防盲治盲的公共卫生事业带来的负担是长期和明显的,不容忽视。在过去很长一段时间内,我国对于儿童青光眼的诊断方法关注度不够,儿童青光眼诊断缺乏细致和精准的诊断标准。世界青光眼协会第九次共识会议的主题是“儿童青光眼”,来自全球的小儿眼科专家和青光眼专家就新的儿童青光眼研究网络(Childhood Glaucoma Research Network, CGRN)分类系统达成共识,对于过去的一些术语进行更新,如“发育性青光眼”或“婴幼儿型青光眼”由于缺乏明确的定义建议不再使用,并将儿童青光眼分为原发性和继发性,继发性儿童青光眼又进一步按照出生时病变存在与否分为非获得性(出生时就有)和获得性(出生后获得),非获得性儿童青光眼再依据体征主要出现在眼部或全身进行分类,并将所有儿童白内障术后继发的青光眼单独归为一类,将儿童青光眼明确地分为六类:(1)原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG);(2)青少年型开角型青光眼(juvenile open angle glaucoma, JOAG);(3)青光眼合并非获得性眼部异常;(4)青光眼合并非获得性全身疾病或综合征;(5)青光眼合并获得性疾病;(6)白内障术后继发性青光眼。其中(1)、(2)属于原发性儿童青光眼,(3)、(4)、(5)、(6)属于继发性儿童青光眼。

CGRN 中关于儿童青光眼的诊断要求至少符合 5 项指征中的 2 项,除成人青光眼诊断中所涉及的眼压、视盘形态和视野改变外,儿童青光眼的定义还强调眼压对婴幼儿眼部其他结构产生的作用或带来的改变:(1)角膜改变 Haab 纹、角膜水肿或直径变大;(2)眼球扩张 进展性近视或近视性漂移及眼球结构的增大速度快于正常的生长速度。需要注意的是,婴幼儿及低龄儿童测量眼压需在麻醉或镇静状态下操作,因受到诸多因素影响,测得眼压值往往会偏低,在诊断及评估病情方面的参考价值可能不如眼球扩大、Haab 纹和杯盘比增大等体征,因此在儿童青光眼诊断时不能过分依赖测得的眼压值。另外,对于测得眼压值高于 21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)而眼底视神经正常且并不合并其他眼球扩张体征的儿童,诊断青光眼应特别谨慎。

从 CGRN 的诊断标准不难看出,无论房水流出障碍是由于原发的还是继发的房角结构异常所致,与成人青光眼相比较而言,儿童青光眼与眼压升高有着更为直接的关系。这里涉及到眼科发育学的概念——眼前节发育不良(anterior segment dysgenesis, ASD)。ASD 是一组疾病的总称,即胚胎发育异常所致的角膜、虹膜、前房角(小梁网和 Schlemm 管)、晶状体结构

(单纯或合并)和功能改变,进而导致房水循环通路的障碍,ASD 患儿中约 50% 会发生青光眼<sup>[1-2]</sup>。在新的儿童青光眼分类系统中,除青光眼合并获得性疾病(葡萄膜炎、外伤、糖皮质激素应用、肿瘤、早产儿视网膜病变)和白内障术后继发性青光眼与遗传无直接关联外,其他分类均存在眼前节结构发育不良的问题,即有遗传因素参与发病。儿童青光眼的眼前节发育不良主要涉及房水流出通道的异常,原发性婴幼儿青光眼与其他伴有角膜、巩膜和虹膜等发育不良的儿童青光眼有些只是累及的组织 and 发育异常程度的不同,对照新的分类系统有时也难以明确归类。因此积极开展遗传学评估对于儿童青光眼的早期诊断和及时治疗十分重要,主要体现在青光眼的分子生物学精确诊断、预后判断、治疗以及遗传咨询和优生优育中,特别对于那些基因型及表现型存在相关性的青光眼类型。

2018 年 7 月中国眼遗传病诊疗小组、中国眼科遗传联盟发布了眼遗传病基因诊断方法专家共识<sup>[3]</sup>,但其中常见的 15 类眼遗传病中涉及到的青光眼遗传检测推荐内容并不多,大多数先天性青光眼还不能被单基因突变所解释,因此目前仍然认为青光眼是复杂的遗传性眼病,其发病机制研究尚有许多未知领域。现有的青光眼遗传学研究中儿童青光眼研究包含了目前已知的大多数相关致病基因。因此,在我国病源丰富的前提下,很有必要开展儿童青光眼的分子遗传学研究,这不仅与青光眼的临床诊治效果和预后密切相关,而且对于深入认识儿童发育不良性眼病,以及儿童的防盲治盲和优生优育也意义重大。

## 1 PCG

PCG 是常见的儿童青光眼类型,*CYP11B1* 基因是其主要的致病基因,多为常染色体隐性遗传。既往报道,在近亲婚配常见的阿拉伯吉普赛人 PCG 患者中 *CYP11B1* 基因突变率高达 90%~100%,印度尼西亚、摩洛哥、印度和巴西的 PCG 患者中 *CYP11B1* 基因突变率为 30%~50%,在日本 PCG 患者中 *CYP11B1* 基因突变率约为 20%,而在我国汉族 PCG 患者人群中的 *CYP11B1* 基因突变率仅为 17.2%,这可能与我国优生优育的大环境有关。有研究认为,PCG 的基因型与表现型以及手术疗效之间无明显相关性<sup>[4-5]</sup>,但本研究团队前期研究中发现,携带 *CYP11B1* 基因突变的患者临床表现往往更严重,如发病更早、双眼发病、角膜混浊程度更重,也因此较早接受手术治疗,反而取得更好的眼压控制效果,主要是由于小梁/房角切开术的及早施行有助于房角部位的再发育,从而重建房水生理性

内引流通道<sup>[6-7]</sup>。可对已确定为 *CYP1B1* 基因突变的患者高危亲属进行突变筛查,了解是否携带疾病相关双等位基因,这对患者家庭的遗传咨询及明确诊断,甚至下一次妊娠时进行产前及胚胎着床前干预提供了可能。

PCG 的遗传学研究近年来有一些新的发现,*LTBP2* 基因一度被认为是其相关的致病基因,近两年对其功能进行深入研究后发现,该基因的突变主要导致晶状体悬韧带发育异常,从而引起晶状体源性青光眼<sup>[8]</sup>。目前仍有 2 个在家系连锁分析中定位的基因座未找到致病基因 (*GLC3B*: 14q24.3、*GLC3C*: 1p36.2-p36.1),本研究团队在对 152 个患儿+正常父母的核小家系传递不平衡检验中证实了 *GLC3C* 位点在中国汉族 PCG 患者中与疾病之间的关联,有望发现 PCG 新的致病基因。

## 2 JOAG

*MYOC* 基因与青光眼发病之间的关系已确立二十余年,过去也称 *TIGR* 基因,即小梁网糖皮质激素反应蛋白基因,主要是突变的蛋白积聚在小梁细胞内质网,导致青光眼。家族性 JOAG 的遗传模式多为常染色体显性遗传,其中 *MYOC* 基因突变的比例高于成人原发性开角型青光眼,因此对这些家系中一级及二级亲属进行基因筛查具有遗传咨询价值,可以在青光眼性视神经损害发生前做到早期诊断。

## 3 青光眼合并非获得性眼部/全身异常(综合征)

青光眼合并非获得性眼部/全身异常(综合征)患者出生时就存在的眼前节各种异常,主要包括 Axenfeld Rieger 异常/综合征、Peter 异常/综合征、先天性无虹膜、晶状体异位等,这组疾病存在较为明显的遗传异质性,主要表现为 1 种异常表型可由多个基因所导致,而 1 个基因的突变也可以引起不同的临床表现(图 1)。尽管如此,由于青光眼合并非获得性眼部/全身异常(综合征)的临床诊断主要依赖于眼前节发育不良所涉及到的结构特征,在患儿不能充分配合以及临床表现不典型的情况下,基因检测在临床诊断困难时可以提供一些有价值的参考信息。AR 异常/综合征确定与 *PITX2* 基因和 *FOXC1* 基因突变相关,*PITX2* 基因与伴有全身系统性改变的综合征相关,但罹患青光眼的风险随着 *FOXC1* 基因的片段重复复制和 *PITX2* 基因突变的出现而增高。先天性无虹膜通常为常染色体显性遗传,绝大多数由 *PAX6* 基因突变导致,具有较高的遗传外显率;散发的无虹膜患儿在条件允许的情况下建议进行遗传学检查以排除涉及到 Wilms

肿瘤基因(*WT1*)的微小染色体缺失,而常规肾脏超声检查更易于进行,可以了解是否合并 Wills 瘤(肾母细胞瘤)的可能。

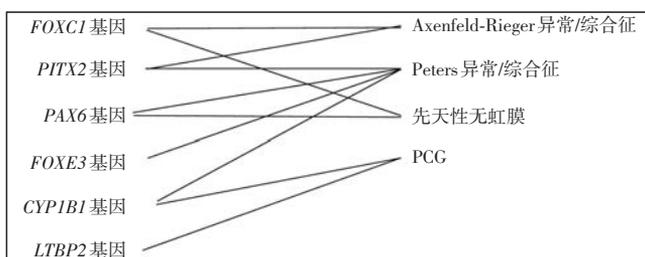


图 1 常见 ASD 基因与临床诊断的对应关系 PCG:原发性先天性青光眼

Figure 1 The corresponding relationship of the common ASD gene and the clinical diagnosis PCG: primary congenital glaucoma

综上所述,新的儿童青光眼分类系统还是以临床表现为分类依据,旨在为疾病的诊断和治疗提供指导。如果结合快速进展的分子遗传学研究领域成果积极进行相关的病因学研究,我们可以更为精准地把握各类儿童青光眼的本质,更好地进行相关的诊断、治疗、预后评估和遗传指导等工作。但分子遗传学还是一个较为新兴的研究领域,对于青光眼发病机制的诠释还远未达到临床需求,并且由核酸 DNA 决定一切的“中心法则”在实现的过程中还受到各种修饰等表观遗传学以及环境因素的影响。相信随着分子遗传学等生物医学领域的快速发展,唯有将临床与科研紧密结合,从分子遗传学角度将临床中的发现进一步总结并深入探索表象下的内在分子机制,再将科研中得到的结果回到临床中进行检验,不断提高我们对疾病的认识,进而将儿童青光眼临床分类提升到分子遗传机制研究水平,才能更好地开展临床工作。在此,呼吁充分利用我国的病源资源,积极开展儿童青光眼的分子遗传学研究,尤其是应进行可以覆盖我国广袤地域和多民族人群的多中心研究,以指导我国儿童青光眼的临床诊断、治疗和遗传咨询工作,降低儿童青光眼的致残致盲率,为我国儿童防盲治盲和公共卫生事业提供有用的研究证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis[J]. Eye (Lond), 2007, 21(10): 1310-1318. DOI: 10.1038/sj.eye.6702852.
- [2] Stahl ED. Anterior segment dysgenesis[J]. Int Ophthalmol Clin, 2014, 54(3): 95-104. DOI: 10.1097/IIO.000000000000031.
- [3] 中国眼遗传病诊疗小组,中国眼科遗传联盟.眼遗传病基因诊断方法专家共识[J].中华实验眼科杂志,2018,36(7): 481-488.

[4] Abu-Amero KK, Osman EA, Mousa A, et al. Screening of *CYP11B1* and *LTBP2* genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2911-2919.

[5] Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: *CYP11B1* mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142 (6): 993-1004. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.054.

[6] 陈雪莉, 陈宇虹, 金晓红, 等. 小梁切开术治疗原发性婴幼儿型青光眼效果的多因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (7): 453-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.07.005.  
Chen XL, Chen YH, Jin XH, et al. Trabeculectomy on primary congenital glaucoma: a retrospective study of 164 cases (257 eyes) [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89 (7): 453-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.07.005.

[7] Chen X, Chen Y, Wang L, et al. *CYP11B1* genotype influences the phenotype in primary congenital glaucoma and surgical treatment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98 (2): 246-251. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303821.

[8] Chen X, Chen Y, Fan BJ, et al. Screening of the *LTBP2* gene in 214 Chinese sporadic *CYP11B1*-negative patients with primary congenital glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 528-535.

(收稿日期: 2020-04-20)

(本文编辑: 尹卫靖)

### 消 息

## 《图解青光眼眼前节影像学检查及诊断》出版发行

由张秀兰著, 葛坚、叶天才审校, 国内著名青光眼学家赵家良、葛坚、王宁利教授亲笔作序, 《图解青光眼眼前节影像学检查及诊断》一书已于 2020 年 4 月由人民卫生出版社正式出版发行。该书收录 1 500 余张精美图片, 系统而全面地阐释了房角镜、超声生物显微镜 (UBM)、眼前节光相干断层扫描 (AS-OCT) 3 种主要眼前节检查技术以及基于这些检查的疾病诊断要点, 写作风格独特, 图文并茂、通俗易懂, 大 16 开本, 53.5 万字, 彩色印刷。本书是《图解临床青光眼诊治》、《图解青光眼手术操作与技巧》“图解”青光眼系列一脉相承的又一全新著作, 适合青光眼专业医师、医学生、研究生、各级眼科医师阅读。

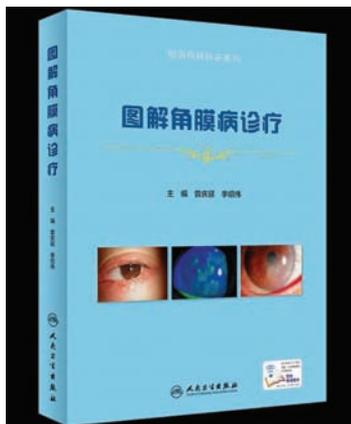
购书途径: 人民卫生出版社销售部刘经理, 联系电话: 13910668535、010-59787226; 人民卫生出版社天猫旗舰店 (<https://rmws.tmall.com>), 全国各大新华书店, 京东、当当、亚马逊等网上书店均有售; 公众号: 菁医汇 (眼科空间)、医学好书 (天天看眼); 中山眼科中心奚老师, 联系电话: 13570565101 (可加微信)。零售价: 298 元 (50 本以上可获 6.5 折优惠)。



## 《图解角膜病诊疗》出版发行

历经 2 年多的精心筹划编著, 《图解角膜病诊疗》一书已正式出版发行。本书旨在提升广大眼科医生, 尤其是基层眼科医生对常见角膜病的诊断能力和处理水平, 全书注重实用性、普及性, 采用图解形式和精炼、条理性文字, 包含 63 种常见角膜病的临床特点、诊断方法、治疗经过、转归以及 24 种角膜眼表治疗技术, 精选 1 100 余幅高清图, 图文并茂, 生动入微。同时还有宝贵的网络增值内容——手术治疗操作视频及角膜病常用药物手册。编写队伍特别邀请我国角膜病相关领域的资深专家及其团队, 撰写内容详尽, 为大家提供了丰富宝贵的临床经验及最新文献进展, 专业、规范、前沿兼具。

本书定价 238.00 元。新书预售中, 预售价 190.40 元。零售可通过扫描下方二维码订购; 团购请联系: 010-59787587, 刘老师。



(扫码购书)

(本刊编辑部)