

圆锥角膜的危险因素研究进展

徐丽妍 杨凯丽 综述 任胜卫 审校

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者:任胜卫, Email: shengweiren1984@163.com

【摘要】 圆锥角膜是常见的角膜扩张性疾病,其主要临床特征为角膜扩张、中央区角膜基质变薄、高度不规则散光等。该病的发病机制尚不明确,其发生受到多种因素的共同作用。大量研究表明圆锥角膜的发生与遗传密切相关,并存在明显的遗传异质性。变态反应性疾病和频繁揉眼患者的圆锥角膜发生率偏高。紫外线照射可损伤眼表,进而诱发圆锥角膜。继发性圆锥角膜是屈光手术后严重的并发症。本文就遗传易感性、揉眼、变态反应、紫外线暴露、屈光手术等圆锥角膜危险因素的研究进行综述。

【关键词】 圆锥角膜; 危险因素; 遗传易感性

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81200664); 河南省自然科学基金项目 (182300410362); 河南省基础与前沿技术研究计划项目 (162300410235)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190131-00041

Research progress on risk factors of keratoconus

Xu Liyan, Yang Kaili, Ren Shengwei

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Ren Shengwei, Email: shengweiren1984@163.com

【Abstract】 Keratoconus is a corneal ectasia disease characterized by conical protrusion, progressive corneal thinning and irregular astigmatism. The etiology of keratoconus remains unclear now. Multiple factors contribute to the disease. A large number of studies have shown that the occurrence of keratoconus is closely related to heredity, and there exists obvious genetic heterogeneity. The incidence of keratoconus in patients with allergic diseases and frequent eye rubbing is high. Ultraviolet irradiation can damage the ocular surface and induce keratoconus subsequently. Keratectasia is a serious complication after refractive surgery. In this article, the risk factors including genetic susceptibility, eye rubbing, allergic diseases, ultraviolet irradiation, refractive surgery that related to keratoconus are reviewed.

【Key words】 Keratoconus; Risk factors; Genetic susceptibility

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81200664); Henan Natural Science Foundation (182300410362); Henan Province Basic and Advanced Technology Research Program (162300410235)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190131-00041

圆锥角膜是一种以角膜扩张、中央区角膜基质变薄、呈圆锥形突起及高度不规则近视散光为特征性疾病^[1]。该病患病率约为 1.38/1 000,多于青春期发病,是角膜移植手术的重要指征之一^[2]。圆锥角膜的病因较为复杂,许多研究表明该病的发生受遗传易感性、揉眼、变态反应、紫外线暴露、屈光手术等多种因素的影响。本文就圆锥角膜发生的危险因素进行综述,以期为该病的病因学研究提供一定的参考。

1 遗传因素

国内外大量研究显示,圆锥角膜的发生与遗传密切相关,并存在明显的遗传异质性。目前研究的与圆锥角膜发生相关

的基因有视觉系统同源框 1 (visual system homeobox 1, *VSX1*) 基因、锌指蛋白 469 (zinc finger protein 469, *ZNF469*) 基因、dedicator of cytokinesis 9 (*DOCK9*) 基因、RAB3-GTP 酶激动蛋白 (RAB3 GTPase activating protein catalytic subunit 1, *RAB3GAP1*) 基因、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, *HGF*) 基因、赖氨酸氧化酶 (lysyl oxidase, *LOX*) 基因、超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, *SOD1*) 基因、胶原相关基因及炎症相关基因等。圆锥角膜的遗传病因学研究可以筛选出与该病相关的遗传易感位点,有助于预测并最终预防圆锥角膜的发生。

1.1 *VSX1* 基因

VSX1 基因编码的 *VSX1* 蛋白是同源结构域转录因子家族

的成员,可调节胚胎发育过程中视锥蛋白基因的表达^[3]。大量研究发现该基因在圆锥角膜发生过程中有重要作用。Saee-Rad 等^[4]在对伊朗人群圆锥角膜病因的探讨中发现 *VSX1* 基因的 g. 1502T>G 及 g. 9683C>T 是该人群的致病突变位点。Guan 等^[5]研究发现 c. 8326G>A 突变可能参与了中国散发人群圆锥角膜的病理形成过程。Da Silva 等^[6]通过对巴西圆锥角膜患者突变位点进行筛查,发现了 L68H、R131S、D105E 三个非同义突变位点。Bonis 等^[7]研究发现 *VSX1* 基因 p. G239R 突变位点与圆锥角膜的发生相关。De Bardak 等^[8]研究发现土耳其人群 *VSX1* 基因 D144N、D295Y 2 个错义突变位点。王亚妮等^[9]研究发现 *VSX1* 基因多态性可能与中国汉族人群圆锥角膜的发生无关。然而,这些位点影响圆锥角膜发生的具体作用机制尚不明确,需要更进一步的探究。

1.2 ZNF469 基因

ZNF469 基因是一种锌指蛋白基因,其结构与体内某些胶原有低度同源性,可作为转录因子或核外调节因子参与胶原纤维的形成过程。Vincent 等^[10]通过突变筛查发现新西兰圆锥角膜患者中 *ZNF469* 基因发生突变。Yu 等^[11]通过对中国汉族人群散发圆锥角膜的筛查中发现了 7 个与该病相关的 *ZNF469* 基因突变位点(c. 2059G>A、c. 2137C>A、c. 3466G>A、c. 3749C>T、c. 4300G>A、c. 4684G>A 和 c. 7262G>A)。Yildiz 等^[12]在对土耳其晚期圆锥角膜患者的基因突变筛查中发现 2 个 *ZNF469* 基因新的突变位点 P873T 和 Q2188H。

1.3 DOCK9 基因

DOCK9 基因编码的 DOCK9 蛋白是鸟嘌呤核苷酸交换因子 DOCK 家族的成员,可特异性激活细胞周期分裂蛋白 42 (cell division control protein 42, CDC42),参与细胞内信号转导过程。Gajecka 等^[13]通过对 18 个厄瓜多尔家系圆锥角膜患者进行连锁分析,定位了 13q32 与圆锥角膜密切相关;对其中一个常染色体显性遗传家系深入探究发现,定位于该区域的 *DOCK9* 基因 c. 2262A>C (p. Gln754His) 突变可能与该家系圆锥角膜的表型有关。Karolak 等^[14]通过体外分析发现 *DOCK9* 基因 c. 2262A>C 突变会引起蛋白剪接异常,导致蛋白翻译提前终止,使得 DOCK9 蛋白的功能域受损,从而改变了其特异性激活 CDC42 的特性,诱导圆锥角膜的发生。

1.4 RAB3GAP1 基因

Li 等^[15]通过全基因组关联分析发现定位于 *RAB3GAP1* 基因的 rs4954218 位点是圆锥角膜发生的一个潜在易感位点,提示 *RAB3GAP1* 基因参与了圆锥角膜的发生过程。Bae 等^[16]通过 Meta 分析证实了 rs4954218 位点与圆锥角膜的发生密切相关。Liskova 等^[17]通过对捷克人群的研究发现,rs4954218 位点与圆锥角膜的发生有相关性。然而,不同人群的研究结果不一,Hao 等^[18]在一个中国汉族人群的群体中发现位于 *RAB3GAP1* 基因的 rs4954218 位点与该研究人群圆锥角膜的发生无相关性,Lucas 等^[19]在澳大利亚人群中发现该位点与圆锥角膜的发生无关。

1.5 HGF 基因

HGF 基因编码合成的 HGF 蛋白是一种抗纤维化因子,对

上皮细胞的功能具有调节作用。HGF 及其受体在角膜上皮细胞中均有表达,并且在维持角膜上皮细胞正常功能过程中有重要作用。Burdon 等^[20]通过全基因组关联分析发现定位于 *HGF* 基因转录起始点上游的 rs3735520 位点与圆锥角膜的发生密切相关。Dudakova 等^[21]在对 165 例捷克圆锥角膜患者与 193 例对照的研究中也证实了上述结论。Sahebjada 等^[22]在对澳大利亚的人群研究中发现定位于 *HGF* 基因上的 tagSNP 位点 rs2286194 与圆锥角膜的发生有相关性。而 Hao 等^[18]的研究表明位于 *HGF* 基因的 rs3735520 位点与中国汉族人群圆锥角膜的发生无相关性;Lucas 等^[19]研究发现 *HGF* 基因与澳大利亚人群中圆锥角膜的发生无相关性。

1.6 LOX 基因

LOX 基因编码一种铜依赖的胺氧化酶,该酶参与介导角膜基质中的胶原纤维和弹性纤维形成共价键,在维持角膜生物力学特性过程中有重要作用。Bykhovskaya 等^[23]通过全基因组关联分析筛选出了定位于 *LOX* 基因第 4 内含子区的 rs10519694 及 rs2956540 位点与圆锥角膜的发生密切相关,并通过测序技术发现位于该基因外显子区的 rs1800449 及 rs2288393 位点与圆锥角膜发生相关。Zhang 等^[24]通过 Meta 分析发现 *LOX* 基因的 rs10519694 及 rs2956540 位点与圆锥角膜的发生密切相关。Hasanian-Langroudi 等^[25]通过对伊朗人群中 112 例圆锥角膜患者及 150 例对照的研究发现,*LOX* 基因 rs1800449 位点 A 等位基因是该病发生的风险等位基因。Dudakova 等^[21]研究认为,rs2956540 位点是欧洲人群圆锥角膜发生的遗传风险位点。

1.7 SOD1 基因

氧化应激在圆锥角膜的发生和发展过程中有重要作用,*SOD1* 是一种细胞质抗氧化酶,参与体内氧自由基的代谢过程,在角膜氧化应激损伤修复过程中有重要作用^[26]。Udar 等^[27]研究发现 *SOD1* 基因第 2 内含子区 7 bp 的缺失与圆锥角膜的发生相关,进一步研究发现该缺失导致患者体内出现了缺乏 *SOD1* 活性位点的转录剪接变异体,从而降低了 *SOD1* 的表达水平及活性,进而诱导圆锥角膜的发生。而其他的研究并未发现 *SOD1* 基因中与圆锥角膜发生相关的基因突变或位点^[4,7,28-29],因此该基因与圆锥角膜发生的相关性有待进一步探讨。

1.8 胶原相关基因

圆锥角膜的一个显著特征是中央部角膜逐渐变薄,这可能是由胶原合成减少或降解增多所致。Saravani 等^[30]通过病例对照研究发现 *COL4A3* 基因 rs55703767 位点 T 等位基因降低了圆锥角膜的发病风险。然而,Kokolakis 等^[31]在对希腊人群的研究中发现,*COL4A3* 基因及 *COL4A4* 基因与圆锥角膜的发生无相关性。Stabuc-Silih 等^[32]在对候选基因 *COL4A3* 及 *COL4A4* 的研究中也未发现与圆锥角膜发生相关的突变位点。目前,有关 *COL4A1*、*COL4A2*、*COL8A1* 及 *COL8A2* 基因与圆锥角膜发生关系的研究尚未检测出任何与该病相关的基因突变或位点^[33-34]。

1.9 炎症相关基因

炎症在圆锥角膜发生过程中有重要作用,炎症相关基因的改变可能影响了该病的发生。白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)

是一种重要的炎性因子,主要包含 IL-1 α 和 IL-1 β 2 种类型。IL-1 α 由 *IL1A* 基因编码合成,IL-1 β 由 *IL1B* 基因编码合成。Wang 等^[35]通过对 21 个 tagSNP 位点的检测发现,*IL1A* 基因上的 rs2071376 位点与中国汉族人群圆锥角膜的发生相关。Kim 等^[36]在对韩国人群圆锥角膜的研究中发现 *IL1B* 基因启动子区的 rs1143627、rs16944 位点与圆锥角膜的发生密切相关,Mikami 等^[37]也发现上述位点与日本人群圆锥角膜的发生有相关性。

2 揉眼

许多研究表明揉眼与圆锥角膜的发生有一定的相关性,并认为揉眼是圆锥角膜发生的风险因素之一。Jafri 等^[38]通过对 5 例非对称性圆锥角膜病例的分析发现,揉眼在该病发生过程中有重要作用。Bral 等^[39]报道 1 例圆锥角膜患者因经常性揉左眼,最终导致左眼发生了圆锥角膜。Yeniad 等^[40]在 1 例复发性圆锥角膜的病例报道中指出,揉眼在复发性圆锥角膜发生过程中也有重要作用。Bawazeer 等^[41]通过病例对照研究发现,揉眼是圆锥角膜发生的重要危险因素之一。Gordon-Shaag 等^[42]通过对以色列人群中 73 例圆锥角膜患者及 143 例对照的病例对照研究发现,病例组中揉眼人群所占比例显著高于对照组,关联分析结果表明揉眼是圆锥角膜发生的一个危险因素。

目前,揉眼引起圆锥角膜的具体机制尚不明确,推测揉眼可刺激角膜上皮细胞和基质细胞分泌一些蛋白酶及炎性因子,炎性因子的刺激可以破坏角膜的正常结构,从而导致圆锥角膜的发生。Balasubramanian 等^[43]在探讨揉眼对泪液中细胞因子、蛋白酶含量、蛋白酶活性的影响及其与圆锥角膜发生的关系中发现,揉眼可使泪液中基质金属蛋白酶 13、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 等因子的含量增加,从而推测圆锥角膜患者揉眼频率的增加可能通过影响泪液中某些因子的分泌,加剧了该病的发展进程。另有研究认为揉眼会引起眼压升高^[44];而眼压可改变角膜的生物力学,最终导致圆锥角膜的发生。揉眼可使角膜变平或者凹陷,而未受力的部分因此变得陡峭,可能导致角膜胶原纤维弯曲或扭曲。与此同时,揉眼的压陷力与眼压升高产生的膨胀力严重干扰了胶原的正常产生及排列,最终导致圆锥角膜的发生。

3 变态反应

许多圆锥角膜患者伴有变态反应性疾病,研究表明变态反应性疾病与圆锥角膜的发生有潜在的相关性。Millodot 等^[45]通过对耶路撒冷 981 个志愿者的横断面调查研究发现,该研究人群中变态反应是圆锥角膜发生的危险因素。Bawazeer 等^[41]通过病例对照研究发现变态反应性疾病与圆锥角膜的发生具有相关性。Shajari 等^[46]通过回顾性研究发现哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎等变态反应性疾病可能触发圆锥角膜的发生。

研究发现,变态反应与圆锥角膜的严重程度相关。Naderan 等^[47]在探讨圆锥角膜与变态反应性疾病关系的研究中发现,圆锥角膜患者中变态反应性疾病的发生率显著高于正常对照组,并且伴有春季角结膜炎及变应性结膜炎的圆锥角膜患者的

病情较重,结果提示变态反应性疾病对圆锥角膜的严重程度也有一定的影响。Bawazeer 等^[41]通过病例对照研究发现变态反应性疾病与圆锥角膜的发生有相关性,变态反应引起的眼部特异性瘙痒可导致揉眼次数增加,眼部的剧烈摩擦最终导致了疾病的发生。

4 紫外线暴露

紫外线暴露被认为是圆锥角膜发生的另一个危险因素,紫外线照射可引起体内活性氧产生增多,活性氧堆积所造成的氧化应激损害可能是圆锥角膜发生的原因。Millodot 等^[45]在对耶路撒冷人群的横断面研究中发现,该地区圆锥角膜的发生率显著高于芬兰、丹麦、日本等,推测其可能是由于紫外线照射引起的氧化应激损伤所致。另有研究表明紫外线照射可改变角膜组织中醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)的活性及含量,降低角膜组织抵御外界损伤的能力,介导圆锥角膜的发生过程。ALDH 是一类催化醛氧化的酶,广泛存在于角膜组织中,它可以通过直接吸收紫外线、清除紫外线诱导所产生的细胞毒性醛类以及 NADPH 2 种方式抵御紫外线对角膜造成的损伤,对角膜具有一定的保护作用^[48]。Manzer 等^[49]通过动物实验发现紫外线照射可使角膜组织中 ALDH 的活性降低,从而增加了角膜组织中细胞毒性代谢产物的堆积,对角膜组织造成损伤,影响圆锥角膜的发生。

此外,紫外线照射可参与角膜细胞的凋亡过程,继而影响圆锥角膜的发生。Podskochy 等^[50]研究发现紫外线照射可造成兔角膜基质细胞凋亡,基质层受破坏,导致圆锥角膜的发生。Newkirk 等^[51]通过动物实验发现暴露于紫外线照射下的小鼠,其角膜基质层变薄,角膜基质细胞明显减少。然而,紫外线照射引起角膜基质细胞凋亡的具体机制尚存在争议,有研究认为其与角膜基质细胞 Fas 配体(Fas ligand, FasL)的表达增加有关。紫外线照射一方面可以直接诱导角膜基质细胞 FasL 的表达,另一方面,可引起角膜上皮细胞损伤,损伤后的角膜上皮细胞可释放大量的 IL-1,IL-1 也可诱导角膜基质细胞 FasL 的表达,从而启动细胞的凋亡过程,诱导圆锥角膜的发生^[52]。

5 屈光手术

屈光手术对圆锥角膜的发生也有一定的影响,准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)是屈光矫正的主要方法,而 LASIK 术后继发圆锥角膜是一种非常严重的并发症。Bohac 等^[53]在一项回顾性研究中发现,LASIK 术后 0.033% 的人继发圆锥角膜。Moshirfar 等^[54]研究发现 LASIK 术后继发圆锥角膜的发病率为 0.25%。随着 LASIK 手术的推广,术后继发性圆锥角膜的报道越来越多。

目前的研究认为,LASIK 术后继发圆锥角膜可能与角膜剩余基质床厚度(residual stromal bed thickness, RSBT)有一定的相关性。RSBT 在维持角膜正常生物力学过程中有重要作用,角膜瓣几乎没有抵抗张力的作用,如果 RSBT 过小,角膜就无法抵抗眼压的作用而发生前凸形变,从而导致圆锥角膜的发生^[55]。

6 小结

综上所述,圆锥角膜的发生是多种危险因素共同作用的结果。研究发现,遗传因素、揉眼、变态反应、紫外线暴露及屈光手术等对圆锥角膜的发生均有重要影响,但该病的具体发病机制尚不明确,这些危险因素后续的调控机制研究也较少,因此,深入探讨各种危险因素影响疾病发生的具体机制及各种危险因素之间的相互作用机制显得尤为重要。总之,圆锥角膜的发生机制较为复杂,了解和掌握其病因、积极改善和避免可能导致圆锥角膜发生的危险因素将为该病的早期预防与筛查、制定个性化治疗方案提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rabinowitz YS. Keratoconus [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 42 (4) : 297-319. DOI: 10. 1016/s0039-6257(97)00119-7.
- [2] Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cornea*, 2020, 39(2) : 263-270. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002150.
- [3] Wang YN, Liu XN, Wang XD, et al. Expression of visual system homeobox 1 in human keratoconus [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(2) : 201-206. DOI: 10. 18240/ijo. 2019. 02. 03.
- [4] Saeed-Rad S, Hashemi H, Mirafteb M, et al. Mutation analysis of VSX1 and SOD1 in Iranian patients with keratoconus [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 3128-3136.
- [5] Guan T, Wang X, Zheng LB, et al. Analysis of the VSX1 gene in sporadic keratoconus patients from China [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1) : 173 [2019-08-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950846>. DOI: 10. 1186/s12886-017-0567-3.
- [6] da Silva DC, Gadelha B, Feitosa A, et al. Analysis of VSX1 variations in Brazilian subjects with keratoconus [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018, 13(3) : 266-273. DOI: 10. 4103/jovr. jovr_116_17.
- [7] De Bonis P, Laborante A, Pizzicoli C, et al. Mutational screening of VSX1, SPARC, SOD1, LOX, and TIMP3 in keratoconus [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 2482-2494.
- [8] Bardak H, Gunay M, Yildiz E, et al. Novel visual system homeobox 1 gene mutations in Turkish patients with keratoconus [J/OL]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4) : 1 [2019-01-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819732>. DOI: 10. 4238/gmr15049024.
- [9] 王亚妮, 张长宁, 金天博, 等. 视觉同源基因多态性与散发性圆锥角膜易感性的关联研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(12) : 1110-1113. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 12. 015.
Wang YN, Zhang CN, Jin TB, et al. Association of visual system homeobox gene polymorphisms with the risk of sporadic keratoconus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(12) : 1110-1113. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 12. 015.
- [10] Vincent AL, Jordan CA, Cadzow MJ, et al. Mutations in the zinc finger protein gene, ZNF469, contribute to the pathogenesis of keratoconus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9) : 5629-5635. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14532.
- [11] Yu X, Chen B, Zhang X, et al. Identification of seven novel ZNF469 mutations in keratoconus patients in a Han Chinese population [J]. *Mol Vis*, 2017, 23 : 296-305.
- [12] Yildiz E, Bardak H, Gunay M, et al. Novel zinc finger protein gene 469 (ZNF469) variants in advanced keratoconus [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(10) : 1396-1400. DOI: 10. 1080/02713683. 2017. 1325910.
- [13] Gajicka M, Radhakrishna U, Winters D, et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5. 6-Mb interval on 13q32 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4) : 1531-1539. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2173.
- [14] Karolak JA, Rydzanicz M, Ginter-Matuszewska B, et al. Variant c. 2262A>C in DOCK9 leads to exon skipping in keratoconus family [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13) : 7687-7690. DOI: 10. 1167/iovs. 15-17538.
- [15] Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, et al. A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(2) : 421-429. DOI: 10. 1093/hmg/ddr460.
- [16] Bae HA, Mills RA, Lindsay RG, et al. Replication and meta-analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7) : 5132-5135. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12377.
- [17] Liskova P, Dudakova L, Krepelova A, et al. Replication of SNP associations with keratoconus in a Czech cohort [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(2) : e0172365 [2019-01-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207827>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0172365.
- [18] Hao XD, Chen P, Chen ZL, et al. Evaluating the association between keratoconus and reported genetic loci in a Han Chinese population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(2) : 132-136. DOI: 10. 3109/13816810. 2015. 1005317.
- [19] Lucas S, Zhou T, Blackburn NB, et al. Rare, potentially pathogenic variants in 21 keratoconus candidate genes are not enriched in cases in a large Australian cohort of European descent [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(6) : e0199178 [2019-01-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29924831>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0199178.
- [20] Burdon KP, Macgregor S, Bykhovskaya Y, et al. Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11) : 8514-8519. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8261.
- [21] Dudakova L, Palos M, Jirsova K, et al. Validation of rs2956540: G>C and rs3735520: G>A association with keratoconus in a population of European descent [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(11) : 1581-1583. DOI: 10. 1038/ejhg. 2015. 28.
- [22] Sahebajada S, Schache M, Richardson AJ, et al. Association of the hepatocyte growth factor gene with keratoconus in an Australian population [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(1) : e84067 [2019-01-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416191>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0084067.
- [23] Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7) : 4152-4157. DOI: 10. 1167/iovs. 11-9268.
- [24] Zhang J, Zhang L, Hong J, et al. Association of common variants in LOX with Keratoconus: A Meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12) : e0145815 [2019-01-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713757>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0145815.
- [25] Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad MH, et al. Association of Lysyl oxidase (LOX) polymorphisms with the risk of keratoconus in an Iranian population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(4) : 309-314. DOI: 10. 3109/13816810. 2014. 881507.
- [26] 边江, 曲明俐, 王瑶, 等. 角膜基质细胞 Nrf2-ARE 信号通路活化缺陷在圆锥角膜发病中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(2) : 109-114. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 003.
Bian J, Qu ML, Wang Y, et al. Defect of Nrf2-ARE signaling activation in corneal stromal cells of keratoconus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(2) : 109-114. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 003.
- [27] Udar N, Atilano SR, Brown DJ, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8) : 3345-3351. DOI: 10. 1167/iovs. 05-1500.
- [28] Nejamat M, Naghash P, Dastsooz H, et al. VSX1 and SOD1 mutation screening in patients with keratoconus in the south of Iran [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2017, 12(2) : 135-140. DOI: 10. 4103/jovr. jovr_97_16.
- [29] Stabuc-Silih M, Strazisar M, Hawlina M, et al. Absence of pathogenic

- mutations in VSX1 and SOD1 genes in patients with keratoconus [J]. *Cornea*, 2010, 29(2) : 172-176. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e3181aebf7a.
- [30] Saravani R, Yari D, Saravani S, et al. Correlation between the COL4A3, MMP-9, and TIMP-1 polymorphisms and risk of keratoconus [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2017, 61(3) : 218-222. DOI: 10. 1007/s10384-017-0503-3.
- [31] Kokolakis NS, Gazouli M, Chatziralli IP, et al. Polymorphism analysis of COL4A3 and COL4A4 genes in Greek patients with keratoconus [J]. *Ophthalmic Genet*, 2014, 35(4) : 226-228. DOI: 10. 3109/13816810. 2014. 946055.
- [32] Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Glavac D, et al. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 2848-2860.
- [33] Karolak JA, Kulinska K, Nowak DM, et al. Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 827-843.
- [34] Aldave AJ, Bourla N, Yellore VS, et al. Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2 [J]. *Cornea*, 2007, 26(8) : 963-965. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e31811dfaf7.
- [35] Wang Y, Jin T, Zhang X, et al. Common single nucleotide polymorphisms and keratoconus in the Han Chinese population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2013, 34(3) : 160-166. DOI: 10. 3109/13816810. 2012. 743569.
- [36] Kim SH, Mok JW, Kim HS, et al. Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 2109-2116.
- [37] Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, et al. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population [J]. *Mol Vis*, 2013, 19 : 845-851.
- [38] Jafri B, Lichter H, Stullig RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing [J]. *Cornea*, 2004, 23(6) : 560-564. DOI: 10. 1097/OI. ico. 0000121711. 58571. 8d.
- [39] Bral N, Termote K. Unilateral keratoconus after chronic eye rubbing by the nondominant hand [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2017, 8(3) : 558-561. DOI: 10. 1159/000484712.
- [40] Yeniad B, Alparslan N, Akarçay K. Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus [J]. *Cornea*, 2009, 28(4) : 477-479. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e31818d37fa.
- [41] Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(8) : 834-836. DOI: 10. 1136/bjo. 84. 8. 834.
- [42] Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015, 35(6) : 673-681. DOI: 10. 1111/opo. 12237.
- [43] Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus [J]. *Clin Exp Optom*, 2013, 96(2) : 214-218. DOI: 10. 1111/cxo. 12038.
- [44] McMonnies CW, Boneham GC. Corneal curvature stability with increased intraocular pressure [J]. *Eye Contact Lens*, 2007, 33(3) : 130-137. DOI: 10. 1097/OI. icl. 0000246910. 02437. 62.
- [45] Millodot M, Shneur E, Albou S, et al. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2011, 18(2) : 91-97. DOI: 10. 3109/09286586. 2011. 560747.
- [46] Shajari M, Eberhardt E, Müller M, et al. Effects of atopic syndrome on keratoconus [J]. *Cornea*, 2016, 35(11) : 1416-1420. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000935.
- [47] Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Effect of allergic diseases on keratoconus severity [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(3) : 418-423. DOI: 10. 3109/09273948. 2016. 1145697.
- [48] Chen Y, Thompson DC, Koppaka V, et al. Ocular aldehyde dehydrogenases: protection against ultraviolet damage and maintenance of transparency for vision [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 33 : 28-39. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2012. 10. 001.
- [49] Manzer R, Pappa A, Estey T, et al. Ultraviolet radiation decreases expression and induces aggregation of corneal ALDH3A1 [J]. *Chem Biol Interact*, 2003, 143-144 : 45-53. DOI: 10. 1016/s0009-2797(02) 00171-0.
- [50] Podskochny A, Gan L, Fagerholm P. Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas [J]. *Cornea*, 2000, 19(1) : 99-103. DOI: 10. 1097/00003226-200001000-00019.
- [51] Newkirk KM, Chandler HL, Parent AE, et al. Ultraviolet radiation-induced corneal degeneration in 129 mice [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(6) : 819-826. DOI: 10. 1080/01926230701584197.
- [52] Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? [J]. *Cornea*, 2012, 31(6) : 716-719. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e31823f8c72.
- [53] Bohac M, Koncarevic M, Pasalic A, et al. Incidence and clinical characteristics of post LASIK Ectasia: A review of over 30,000 LASIK cases [J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(7-8) : 869-877. DOI: 10. 1080/08820538. 2018. 1539183.
- [54] Moshirfar M, Smedley JG, Muthappan V, et al. Rate of ectasia and incidence of irregular topography in patients with unidentified preoperative risk factors undergoing femtosecond laser-assisted LASIK [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8 : 35-42. DOI: 10. 2147/OPHTH. S53370.
- [55] Giri P, Azar DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4) : 337-342. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000383.

(收稿日期:2019-08-22 修回日期:2020-05-14)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)