

· 临床研究 ·

8q22 区域 rs284489 多态性与中国四川汉族人群原发性开角型青光眼关联研究

徐思垚 刘小琦 林婴 龚波 杨正林

电子科技大学附属医院·四川省人民医院 人类疾病基因研究四川省重点实验室,成都 610072

通信作者:杨正林,Email:zliny@yahoo.com

【摘要】目的 研究 8q22 区域 rs284489 与中国四川汉族人群原发性开角型青光眼(POAG)的关联。

方法 采用病例对照研究设计。收集 2015 年 9 月至 2017 年 3 月于四川省人民医院就诊的四川省汉族 POAG 患者 894 例,同期纳入参加体检的对照者 994 人。所有受试者无血缘关系,全部为汉族。采集样本外周血各 4 ml 提取 DNA,从 NCBI 网站得到 rs284489 位点信息,用 Primer 5.0 软件设计引物,基因分型使用定制的“中华芯片”对位于 8q22 区域的 rs284489 位点进行关联分析,使用卡方检验来计算 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)并分析等位基因及 4 种基因型频率。Logistic 回归校正 POAG 组与对照组之间的性别和年龄差异。应用 PS: Power and Sample Size Calculation(3.1.2 版本)评估检验效能。**结果** rs284489 位点等位基因在 POAG 组与对照组的分布均符合 HWE(均 $P > 0.05$)。rs284489 次要等位基因 G 在 POAG 组与对照组的频率分布差异无统计学意义(等位基因 $P^* = 0.94$, 95% $CI = 0.83 \sim 1.23$);为进一步分析 rs284489 与 POAG 的关系,应用加性模型 1(AG vs. AA)、加性模型 2(GG vs. AA)、显性模型(GG+AG vs. AA)、隐性模型(GG vs. AG+AA)4 个遗传模型,rs284489 位点的 4 个遗传模型在 POAG 组与对照组频率分布差异均无统计学意义(校正 $P^{\#}$ 加性模型¹ = 0.26、 $P^{\#}$ 加性模型² = 0.54、 $P^{\#}$ 显性模型 = 0.50、 $P^{\#}$ 隐性模型 = 0.25);本试验中性别差异与 rs284489 位点的多态性无关联(校正 $P^{\#} = 1.00$, 原 95% $CI = 0.88 \sim 1.14$, 校正 95% $CI = 0.87 \sim 1.14$)。**结论** rs284489 位点的多态性与 POAG 的发生在中国四川汉族人群中无统计学关联。

【关键词】 原发性开角型青光眼;单核苷酸多态性;rs284489;关联分析**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81670853、81430008);四川省科技计划项目(2015JY0103)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00321

Association study of single nucleotide polymorphism of rs284489 in the 8q22 region with primary open angle glaucoma in a Sichuan Han Chinese population

Xu Siyao, Liu Xiaoqi, Lin Ying, Gong Bo, Yang Zhenglin

The Sichuan Provincial Key Laboratory for Human Disease Gene Study, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Yang Zhenglin, Email: zliny@yahoo.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between rs284489 in the 8q22 region and primary open angle glaucoma (POAG) in Sichuan, and the association between rs284489 and gender difference. **Methods** A case control study was adopted. A total of 894 Han Nationality POAG patients in Sichuan People's Hospital from September 2015 to March 2017 were included, and 994 control patients who participated in physical examination in the same period were included. All subjects had no blood relationship and all were Han Chinese. Each sample of 4 ml-peripheral blood was collected for extracting DNA and rs284489 information was obtained from NCBI website. Primers 5.0 software was used to design primers. Genotyping was performed by using a tailored "Chinese-Chip" for association analysis of the rs284489 in the 8q22 region. Genotype allele frequencies and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) were assessed by using χ^2 test. Logistic regression was applied to adjust for gender differences between the cases and controls. The PS; Power and Sample Size Calculation (version 3.1.2) software was used to calculate statistical power. This study followed the Declaration of Helsinki. This study followed the guidelines for the collection of human genetic disease specimens issued by the Ministry of Health of China. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Sichuan Provincial People's Hospital (No. 2016-58). **Results** The allele distribution of

rs284489 was within the HWE for both case and control groups (both at $P > 0.05$). The difference of the minor allele-G distribution between the case group and the control group was not significant (allelic $P^* = 0.94$, $OR [95\% CI]^{**} = 1.01 [0.83 - 1.23]$); To further investigate the association between rs284489 and POAG, four genetic models, including model 1 (AG vs. AA), additive model 2 (GG vs. AA), dominant model (GG+AG vs. AA), and recessive model (GG vs. AG+AA) were applied. There was no significant difference in the four genetic models between the case and control groups (adjusted $P^{\# \text{additive model 1}} = 0.26$, $P^{\# \text{additive model 2}} = 0.54$, $P^{\# \text{dominant model}} = 0.50$, $P^{\# \text{recessive model}} = 0.25$); the gender difference in this study was not associated with the polymorphism of rs284489 (adjusted $P^{\#} = 1.00$, crude $OR [95\% CI] = 1.00 [0.88 - 1.14]$, adjusted $OR [95\% CI] = 1.00 [0.87 - 1.14]$). **Conclusions** rs284489 is not statistically associated with POAG in a Sichuan Han Chinese population.

[Key words] Primary open angle glaucoma; Single nucleotide polymorphism; rs284489; Association analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670853, 81430008); Science and Technology Project of Sichuan Province (2015JY0103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00321

青光眼是全球主要的致盲眼病,根据患者的房角结构可以分为原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)和原发性闭角型青光眼^[1]。POAG 根据发病时眼压分为正常眼压型青光眼(normal-pressure glaucoma, NPG)和高眼压型青光眼。POAG 的致病机制尚不明确,目前认为青光眼的发生与遗传因素密切相关,已有多个被验证的 POAG 致病基因和相关位点。染色体 8q22 上的 rs284489 位点是 POAG 的重要关联位点,在高加索人群中进行关联分析发现该位点与 POAG 显著关联^[2-3]。但在中国汉族人群中 rs284489 与 POAG 是否具有关联性尚不清楚。本研究探讨 rs284489 位点多态性与中国四川汉族人群 POAG 发生的关联性,为 POAG 发病机制的研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究设计,收集 2015 年 9 月至 2017 年 3 月于四川省人民医院就诊的四川省汉族 POAG 患者 894 例,同期纳入参加体检的对照者 994 名。POAG 组纳入标准:年龄 >40 岁的 POAG 患者,均无 POAG 家族史并且未曾患有其他类型青光眼或使眼压升高的其他疾病,眼压 >22 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),前房角呈开放状态,不具有完整视野,均表现为视野范围内边缘缺失,视盘呈现青光眼典型特征,如上下盘沿变窄、盘沿切迹、盘沿线性出血、相应神经纤维层缺损或变薄。对照组纳入标准:年龄 >50 岁,与 POAG 组无血缘关系,均无 POAG 家族史并且未曾患有其他类型青光眼,均未患有能使眼压升高的疾病,眼底及眼压无异常。对

照组男 388 人,女 606 人;年龄 50~85 岁,平均(56.60±7.10)岁。POAG 组男 587 例,女 307 例;年龄 45~81 岁,平均(55.30±8.57)岁。与 POAG 组比较,对照组女性较多,年龄较大,眼压较低,杯盘比较小,2 个组比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 133.61$ 、 101.34 、 1868.04 、 1809.36 ,均 $P < 0.05$) (表 1)。本研究遵循赫尔辛基宣言,符合由中国卫生部发布的人类遗传疾病标本的采集指南,通过电子科技大学附属医院·四川省人民医院伦理委员会批准[伦审(研)2016 年第 58 号]。所有受检者均签署知情同意书。

表 1 各组基线资料比较
Table 1 Comparison of the baseline data between the two groups

组别	例数/眼数	男/女(n) ^a	平均年龄 (mean±SD,年) ^b	平均眼压 (mean±SD,mmHg) ^b	平均杯盘比 (mean±SD) ^b
对照组	994/1988	388/606	56.60±7.10	14.70±2.56	0.33±0.15
POAG 组	894/1788	587/307	55.30±8.57	30.20±10.50	0.80±0.22
χ^2 t 值		133.61	101.34	1868.04	1809.36
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:POAG:原发性开角型青光眼(1 mmHg = 0.133 kPa) (a: χ^2 检验; b: 独立样本 t 检验)
Note: POAG: primary open angle glaucoma (1 mmHg = 0.133 kPa) (a: χ^2 test; b: independent sample t test)

1.2 关联分析

抽取每例 POAG 患者和对照者外周血各 4 ml,并使用苯酚/氯仿提取与乙醇沉淀的方法在白细胞中提取 DNA。所有样本由金能生物技术公司(上海)根据 Illumina“中华芯片”按照 Illumina 的 Infinium HD 协议进行基因分型^[4],此芯片可用于在中国人种群中探索全新的疾病和性状的关联研究,同时对 POAG 组与对照组进行质量性状及数量性状的检测。共对 894 例患者和 994 名对照者进行基因分型,利用 PLINK 1.06 软件对所有成功的基因分型样本进行基于状态配对的潜

在遗传关联性分析^[5]。最后,对 POAG 患者与健康对照者的 rs284489 位点进行多态性关联分析,比较 POAG 组和对照组之间 rs284489 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点等位基因频率的差异,与表型在群体水平做统计学分析,根据数据结论探究 8q22 区域 rs284489 与中国四川汉族人群 POAG 的相关性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计学软件进行统计分析。采用 Pearson 卡方检验分析 rs284489 等位基因和基因型的频率分布与 POAG 以及性别的关联性,以及 Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 数值。采用二元 Logistic 回归分析等位基因以及遗传模型与疾病之间的关系,并校正性别与年龄协变量。采用 PS: Power and Sample Size Calculation (version 3.1.2) 分析样本量在分析等位基因与 POAG 关系时的检验效能,多重校正使用 Bonferroni 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rs284489 位点和 POAG 的关联分析

rs284489 位点在 POAG 组与对照组基因型分布均符合 HWE 定律,样本具有群体代表性 ($P = 0.14, 0.17$)。经性别和年龄校正后,rs284489 位点次要等位基因 G 在 POAG 组与对照组之间分布比较差异无统计学意义 [等位基因 $P^* = 0.94$ 、 $OR (95\% CI)^{**} = 1.01 (0.83 \sim 1.23)$] (表 2)。经性别和年龄校正后,rs284489 位点加性模型 1、加性模型 2、显性模型、隐性模型 4 种模型基因型在 POAG 组与对照组分布比较差异均无统计学意义 (校正 $P^{\#}_{加性模型 1} = 0.26$ 、校正 $P^{\#}_{加性模型 2} = 0.54$ 、校正 $P^{\#}_{显性模型} = 0.50$ 、校正 $P^{\#}_{隐性模型} = 0.25$) (表 3)。

2.2 rs284489 位点的多态性与性别差异的关联性分析
rs284489 位点的多态性与性别差异的关联性分析结果显示,粗 OR 为 1.00,95% CI 为 0.88~1.14;校正 OR 为 1.00,95% CI 为 0.87~1.14,校正 $P^{\#} = 1.00$,表明 rs284489 位点的多态性与性别差异无关联 (表 4)。

2.3 检验效能

应用 PS: Power and Sample Size Calculation 软件计算检验效能。由于本研究设计是探索高加索人群报道的 POAG 关联位点与四川汉族人群的关联性,因此计

表 2 POAG 组与对照组 rs284489 位点等位基因频率比较
Table 2 Comparison of rs284489 allele frequency between POAG group and control group

SNP 位点	染色体	次要等位基因	MAF		P_HWE		等位基因 P^*	OR (95% CI)**
			POAG 组	对照组	POAG 组	对照组		
rs284489	8q22	G	0.39	0.40	0.14	0.17	0.94	1.01(0.83-1.23)

注:等位基因 P^* 已根据性别、年龄进行校正;OR (95% CI)** 已按性别、年龄校正,并通过所确定患者与对照组的 χ^2 检验 POAG:原发性开角型青光眼;SNP:单核苷酸多态性;MAF:次要等位基因频率;HWE:Hardy-Weinberg 平衡;OR:优势比;CI:可信区间

Note: Allele P^* has been corrected based on gender and age. OR was corrected by gender and age and passed the χ^2 test between the patients and the control group POAG: primary open angle glaucoma; SNP: single nucleotide polymorphism; MAF: minor allele frequency; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; OR: odds ratio; CI: confidence interval

表 3 4 种统计学模型下 POAG 组和对照组 rs284489 位点各基因型频率差异比较
Table 3 Comparison of genotype frequency difference at rs284489 in the POAG group and control group under four kinds of statistical models

组别	基因型 (n)			P_HWE	统计学模型	原 OR (95% CI)	校正 OR [#] (95% CI)	校正 P [#]
	AA	GA	GG					
对照组	353	496	145	0.17				
POAG 组	338	406	150	0.14				
					加性模型 1	0.85(0.70-1.04)	0.85(0.63-1.14)	0.26
					加性模型 2	1.08(0.82-1.41)	1.14(0.75-1.72)	0.54
					显性模型	0.91(0.75-1.09)	0.91(0.69-1.20)	0.50
					隐性模型	1.18(0.92-1.51)	1.25(0.86-1.82)	0.25

注:原 OR(95% CI)通过所确定的患者与对照的 χ^2 检验;校正 OR[#](95% CI)和校正 P[#]值通过校正性别、年龄获得;加性模型 1 (AG vs. AA)、加性模型 2 (GG vs. AA)、显性模型 (GG+AG vs. AA)、隐性模型 (GG vs. AG+AA) POAG:原发性开角型青光眼;OR:优势比;CI:可信区间

Note: The original OR (95% CI) passed the χ^2 test of the determined patients and controls. Corrected OR[#] (95% CI) and Adjusted P[#] values have been obtained by adjusting gender and age. Additive model 1 (AG vs. AA), additive model 2 (GG vs. AA), dominant model (GG+AG vs. AA), recessive model (GG vs. AG + AA) POAG: primary open angle glaucoma; OR: odds ratio; CI: confidence interval

表 4 rs284489 位点多态性与性别差异的关联性分析
Table 4 Correlation analysis of rs284489 loci polymorphism and gender

性别	等位基因		粗 OR(95% CI)	校正 OR [#] (95% CI)	校正 P [#]
	A	G			
女	1 105	721	1.00 (0.88-1.14)	1.00 (0.87-1.14)	1.00
男	1 179	771			

注:校正 OR[#](95% CI)和校正 P[#]值通过校正年龄获得 OR:优势比;CI:可信区间
Note: Adjusted OR[#] (95% CI) and adjusted P[#] were obtained by adjusting age OR: odds ratio; CI: confidence interval

算检验效能时本研究应用该文献报道该位点效应量进行计算^[2]。对照组最小等位基因频率是 0.4, 报道 POAG 效应量是 0.62, 计算得检验效能为 99.8% > 80%。结果说明所纳入的 SNP 位点在检验水准为 0.05 时, rs284489 在四川汉族人群 POAG 与对照确实存在高加索人群同样差异时, 本研究所纳入的样本量足够检测到。

3 讨论

8q22 区域 rs284489 多态性在高加索人群是 POAG 的显著关联位点, 本研究在四川汉族人群中纳入 894 例 POAG 患者和 994 名正常受试者进行病例对照研究, 结果显示 rs284489 在等位基因以及基因型遗传模型在对照组和 POAG 组分布差异均无统计学意义。

POAG 的发病机制复杂, 发病特点为多基因、多因素和多步骤^[6-7]。迄今为止, 已有 5 个 POAG 的致病基因^[4, 8-19]及 10 个相关位点被发现^[2-3, 20-26]。近年多个研究分析染色体 8q22 与 POAG 的关联性, Trikha 等^[3]在新加坡人群中发现染色体 8q22 区域上的 *TGFBR3* 与 *CDC7* 之间的区域与 POAG 相关, 主要影响视盘区域和垂直杯盘比 (vertical cup disc ratio, VCDR), 并且 *TGFBR3* 和 *CDC7* 这 2 个基因 mRNA 的表达会影响小梁网、视盘和神经, 这都与 POAG 有关。Trikha 等^[3]还在 469 例新加坡华裔人群样本中进行位于 8q22 区域的 POAG 的相关位点 rs284489 与视盘发育的关联分析, 结果表明二者无明显关联。该区域在脉络丛上皮细胞和非色素纤毛上皮细胞中发挥重要功能, 通过调节脉络丛上皮细胞进而引起脑脊液压力异常与调节非色素纤毛上皮细胞造成房水产生受阻来影响眼压, 造成 POAG (NPG)。Wiggs 等^[2]在高加索群中对 3 146 例 POAG 患者和 3 487 例对照受试者遗传数据进行 meta 分析, 发现 rs284489 与 NPG 显著关联。进一步进行通路分析显示, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路与 NPG 有显著关联, 在 SCAN 数据库中查询到 rs284489 位点影响 *TSC22* 的表达, *TSC22* 有调节 TGF- β 信号通路的功能, 进而对 NPG 产生影响; 并且在 PARIS 算法中同样发现 TGF- β 信号通路与 NPG 相关联。rs284489 位点对转化生长因子 β 信号通路有间接调控作用, 因此其很可能发挥作用使 POAG 患者视神经变性。

本研究结果显示, rs284489 与 POAG 无关联性, 与 Wiggs 等^[2]的研究结果不一致。分析可能的原因为: (1) 本研究 POAG 组与对照组年龄均小于 Wiggs 等^[2]

研究人群; (2) 中国四川地区汉族人群与高加索人群存在遗传差异。国际基因组样本资源 (The International Genome Sample Resource, IGSR) 中 rs284489 位点在中国北京汉族人群样本中的等位基因频率为 0.39, 本研究对照受试者的等位基因频率为 0.40, 说明本研究基因分型结果可靠; 并且本研究检验效能为 99.8%, 检验水准为 0.05 时, 证明当确实存在高加索人群同样效应量时, 本研究样本量足够检测到。

本研究结果显示在中国四川汉族人群, 染色体 8q22 上的 rs284489 位点与 POAG 无关联性, 本研究结果还需要在多个人群中进一步验证, 并对该基因位点进行功能研究, 进一步探索验证其在 POAG 发病机制中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kumar S, Ichhpujani P, Singh R, et al. The impact of primary open-angle glaucoma: Quality of life in Indian patients [J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(3): 416-419. DOI: 10.4103/ijo.IJO_847_17.
- [2] Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma [J/OL]. PLoS Genet, 2012, 8(4): e1002654 [2019-09-20]. <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002654>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002654.
- [3] Trikha S, Saffari E, Nongpiur M, et al. A genetic variant in *TGFBR3-CDC7* is associated with visual field progression in primary open-angle glaucoma patients from Singapore [J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2416-2422. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.016.
- [4] Chen Y, Lin Y, Vithana EN, et al. Common variants near *ABCA1* and *PMM2* are associated with primary open-angle glaucoma [J]. Nat Genet, 2014, 46(10): 1115-1119. DOI: 10.1038/ng.3078.
- [5] Shi Y, Qu J, Zhang D, et al. Genetic variants at 13q12.12 are associated with high myopia in the Han Chinese population [J]. Am J Hum Genet, 2011, 88(6): 805-813. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.04.022.
- [6] 葛坚, 孙兴怀, 王宁利. 现代青光眼研究进展 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 1-224.
- [7] Liu Y, Hauser MA, Akafo SK, et al. Investigation of known genetic risk factors for primary open angle glaucoma in two populations of African ancestry [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(9): 6248-6254. DOI: 10.1167/iovs.13-12779.
- [8] Itakura T, Peters DM, Fini ME. Glaucomatous MYOC mutations activate the IL-1/NF- κ B inflammatory stress response and the glaucoma marker SELE in trabecular meshwork cells [J]. Mol Vis, 2015, 21: 1071-1084.
- [9] Yang Y, Shi Y, Huang X, et al. Identification of a novel MYOC mutation in a Chinese family with primary open-angle glaucoma [J]. Gene, 2015, 571(2): 188-193. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.042.
- [10] Huang C, Xie L, Wu Z, et al. Detection of mutations in MYOC, OPTN, NTF4, WDR36 and CYP11B1 in Chinese juvenile onset open-angle glaucoma using exome sequencing [J/OL]. SciRep, 2018, 8(1): 4498 [2019-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852028/>. DOI: 10.1038/s41598-018-22337-2.
- [11] Liu K, He W, Zhao J, et al. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(26): e7291 [2019-09-

- 20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500050/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000007291.
- [12] Takamoto M, Araie M. Genetics of primary open angle glaucoma [J]. Jpn J Ophthalmol, 2014, 58 (1) : 1-15. DOI: 10.1007/s10384-013-0286-0.
- [13] Fingert JH, Robin AL, Scheetz TE, et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) gene and open-angle glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis) [J/OL]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2016, 114: T6 [2019-09-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113957/>.
- [14] Kaurani L, Vishal M, Ray J, et al. TBK1 duplication is found in normal tension and not in high tension glaucoma patients of Indian origin [J]. J Genet, 2016, 95 (2) : 459-461. DOI: 10.1007/s12041-016-0637-y.
- [15] Awadalla MS, Fingert JH, Roos BE, et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159 (1) : 124-130. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.09.044.
- [16] Fingert JH, Robin AL, Stone JL, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20 (12) : 2482-2494. DOI: 10.1093/hmg/ddr123.
- [17] Micheal S, Ayub H, Islam F, et al. Variants in the ASB10 gene are associated with primary open angle glaucoma [J/OL]. PLoS One, 2015, 10 (12) : e0145005 [2019-09-21]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145005>. DOI: 10.1371/journal.pone.0145005.
- [18] Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21 (6) : 1336-1349. DOI: 10.1093/hmg/ddr572.
- [19] Umeda T, Matsuo T, Nagayama M, et al. Clinical relevance of optineurin sequence alterations in Japanese glaucoma patients [J]. Ophthalmic Genet, 2004, 25 (2) : 91-99. DOI: 10.1080/13816810490514298.
- [20] Burdon KP, Macgregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMC01 and CDKN2B-AS1 [J]. Nat Genet, 2011, 43 (6) : 574-578. DOI: 10.1038/ng.824.
- [21] Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma [J]. Nat Genet, 2010, 42 (10) : 906-909. DOI: 10.1038/ng.661.
- [22] Sang J, Jia L, Zhao B, et al. Association of three single nucleotide polymorphisms at the SIX1-SIX6 locus with primary open angle glaucoma in the Chinese population [J]. Sci China Life Sci, 2016, 59 (7) : 694-699. DOI: 10.1007/s11427-016-5073-y.
- [23] Gong B, Shi Y, Qu C, et al. Association of catalase polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Chinese population [J]. Ophthalmic Genet, 2018, 39 (1) : 35-40. DOI: 10.1080/13816810.2017.1342132.
- [24] Chen Y, Lin Y, Vithana EN, et al. Common variants near ABCA1 and in PMM2 are associated with primary open-angle glaucoma [J]. Nat Genet, 2014, 46 (10) : 1115-1119. DOI: 10.1038/ng.3078.
- [25] Gharahkhani P, Burdon KP, Fogarty R, et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma [J]. Nat Genet, 2014, 46 (10) : 1120-1125. DOI: 10.1038/ng.3079.
- [26] Hysi PG, Cheng CY, Springelkamp H, et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma [J]. Nat Genet, 2014, 46 (10) : 1126-1130. DOI: 10.1038/ng.3087.

(收稿日期:2020-03-20 修回日期:2020-07-06)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括背景(Background)、目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions) 5个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行的研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文文题(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请另起一行提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)