

· 临床研究 ·

LIPC 基因多态性与脉络膜新生血管的关联性

廖玲¹ 郝芳² 蒋丹² 黄璐琳² 陈浩宇³ 杨正林²

¹成都中医药大学医学技术学院 610036; ²电子科技大学附属四川省人民医院 人类疾病基因研究四川省重点实验室, 成都 610072; ³汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 汕头 515041

通信作者: 陈浩宇, Email: drchenhaoyu@gmail.com; 杨正林, Email: zliny@yahoo.com

【摘要】 目的 探讨脉络膜新生血管(CNV)与 LIPC 基因单核苷酸多态性(SNP)位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 的相关性。方法 采用病例对照研究设计, 纳入 2010 年 1 月至 2016 年 12 月于汕头国际眼科中心就诊的 CNV 患者 221 例作为 CNV 组, 430 名年龄、性别相匹配的健康志愿者作为正常对照组。抽取受试者空腹外周血各 5 ml, 抗凝后提取外周血 DNA, 对 LIPC 基因的 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 分别进行 PCR 扩增, 纯化后使用单碱基延伸法(SNaPshot)对以上 SNP 位点进行基因分型。LIPC 基因 3 个 SNP 位点的基因型频率采用 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检测; 比较 CNV 组与正常对照组 3 个位点基因频率和基因型频率。结果 LIPC 基因 3 个 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 在总样本中的基因型频率分布均达到遗传平衡($P>0.05$)。CNV 组 LIPC 基因 SNP 位点 rs10468017 TT 基因型、rs920915 CC 基因型和 rs2070895 AA 基因型的基因型频率分别为 3.62%、5.43% 和 12.22%, 正常对照组基因型频率分别为 2.56%、5.58% 和 14.19%, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); CNV 组和正常对照组 LIPC 基因 SNP 位点 rs10468017 最小等位基因(T)频率分别为 18.1% 和 17.2%, rs920915 最小等位基因(C)频率分别为 21.7% 和 23.1%, rs2070895 最小等位基因(A)频率分别为 33.7% 和 38.7%, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。CNV 组和正常对照组 LIPC 基因 3 个 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 的优势比(OR)值[95%置信区间(CI)]分别为 1.06(0.79~1.44)、0.92(0.70~1.21) 和 0.80(0.63~1.02)。结论 本研究样本范围内未发现 LIPC 基因 3 个 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 与汕头地区汉族人群 CNV 的相关性。

【关键词】 LIPC 基因; 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管; 单核苷酸多态性; rs10468017; rs920915; rs2070895; 关联性

基金项目: 国家自然科学基金项目(81430008、81790643、81300802、81670895); 国家重点研发计划项目(2016YFC0905200); 四川省科技厅项目(2014SZ0169、2015SZ0052、2015JQ0057、2017JQ0024、2016HH0072、2013JY0195)

DOI:10.3760/cma.j.cn115985-20190124-00030

Association between LIPC gene polymorphisms and choroidal neovascularization

Liao Ling¹, Hao Fang², Jiang Dan², Huang Lulin², Chen Haoyu³, Yang Zhenglin²

¹College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610036, China; ²Key Laboratory for Human Disease Gene Study of Sichuan Province, Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; ³Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and The Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, China

Corresponding authors: Chen Haoyu, Email: drchenhaoyu@gmail.com; Yang Zhenglin, Email: zliny@yahoo.com

[Abstract] **Objective** To investigate the association between choroidal neovascularization (CNV) and the LIPC gene single nucleotide polymorphism (SNP) in a Chinese Han population from Shantou. **Methods** A case-control study was designed. Two hundred and twenty-one patients with CNV who visited Shantou International Eye Center from January 2010 to December 2016 were enrolled and served as the CNV group, and 430 healthy volunteers matched in age and gender were enrolled and served as the normal control group. Each of 5 ml fasting peripheral blood of the subjects was extracted, and peripheral blood DNA was extracted after anticoagulation. PCR amplification was conducted on SNP loci of LIPC gene including rs10468017, rs920915 and rs2070895. After purification, genotyping was performed on the above SNP loci using the single base extension (SNaPshot) method. Hardy-weinberg equilibrium (HWE) test was used to determine the genotype frequency of the three SNPs of LIPC gene. The gene

frequency and genotype frequency of the 3 loci between the CNV group and normal control group were compared. This study followed the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from each subject prior to entering the study cohort. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and The Chinese University of Hong Kong (No. 11-004). **Results** The genotype frequency distribution of rs10468017, rs920915 and rs2070895 of the three SNPs of *LIPC* gene reached genetic balance in the total samples ($P > 0.05$). The genotype frequencies of rs10468017 TT genotype, rs920915 CC genotype and rs2070895 AA genotype in CNV group were 3.62%, 5.43% and 12.22%, respectively, while those of normal control group were 2.56%, 5.58% and 14.19%, respectively, with no statistically significant difference (all at $P > 0.05$). The minimum allele (T) frequency of rs10468017 was 18.1% and 17.2%, the minimum allele (C) frequency of rs920915 was 21.7% and 23.1%, and the minimum allele (A) frequency of rs2070895 was 33.7% and 38.7% in the CNV group and the normal control group, respectively (all at $P > 0.05$). The odd ratio (OR) values (95% confidence interval [CI]) of rs10468017, rs920915 and rs2070895 in the CNV group and the normal control group were 1.06 (0.79-1.44), 0.92 (0.70-1.21) and 0.80 (0.63-1.02), respectively. **Conclusions** The results from the present study do not indicate the association of *LIPC* SNPs (rs10468017, rs920915 and rs2070895) with CNV in the Shantou Han population.

[Key words] *LIPC* gene; Age-related macular degeneration; Choroidal neovascularization; Single nucleotide polymorphism; rs10468017; rs920915; rs2070895; Association

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81430008, 81790643, 81300802, 81670895); National Key Research and Development Plan (2016YFC0905200); Sichuan Science and Technology Department Project (2014SZ0169, 2015SZ0052, 2015JQ0057, 2017JQ0024, 2016HH0072, 2013JY0195)

DOI:10.3760/cma.j.cn115985-20190124-00030

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种遗传和代谢等多因素参与的眼底病变, 是 60 岁以上人群发生不可逆盲的首要原因。流行病学数据显示 2020 年 AMD 患者达 1.96 亿, 2040 年将增至 2.88 亿^[1]。早期 AMD 仅表现为脉络膜玻璃膜疣及色素上皮紊乱。晚期 AMD 可分为干性和湿性, 干性 AMD 主要病理改变为地图样萎缩 (geographic atrophy, GA), 湿性 AMD 的典型病变为脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成。CNV 形成及渗液的聚积将导致色素上皮脱离及瘢痕形成, 最终引起患者中心视力进行性丢失^[2-6]。AMD 的发病机制在遗传因素上主要涉及 *CFH* 和 *ARMS2/HTRA1* 2 个主效基因位点。*CFH* 基因编码的蛋白是补体系统一个重要的负性调控因子, 该基因的失活易导致过度炎症以及组织损伤, 其 SNP 位点 rs800292 在中国、日本等人群中已证实与 CNV 有关^[7-10]。*ARMS2/HTRA1* 基因编码的 AMD 敏感性蛋白 2 和一种丝氨酸蛋白酶通过改变玻璃膜的完整性以及调节细胞外基质的降解来参与 CNV 的发生^[11-14]。*CFH* 和 *ARMS2/HTRA1* 2 个位点及其相关通路并不能完全解释 AMD 的遗传易感性, 其他易感位点的识别可为 AMD 发病机制的探索提供新的思路^[15]。一项在塔夫茨及马萨诸塞州人群 (979 例 AMD 患者和 1709 名对照者) 和犹他州及哥伦比亚人群 (5789 例 AMD 患者和 4234 名对照者) 中的研究已证实 *LIPC* 基因 SNP 位点 rs10468017 与 AMD 的相关性^[13]。国际

AMD 基因联盟在大样本人群中证实了 *LIPC* 基因 rs920915 和 rs2070895 与 AMD 强烈关联^[16-17]。本研究中对 221 例 CNV 与年龄、性别相匹配的 430 名健康者进行 *LIPC* 基因上述 3 个位点的基因分型, 并探讨其与中国人 CNV 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究设计, 纳入 2010 年 1 月至 2016 年 12 月于汕头国际眼科中心就诊的汉族 CNV 患者 221 例, 其中男 154 例, 女 67 例; 年龄 48~90 岁, 平均 (67.04±9.92) 岁。CNV 诊断标准: (1) 眼底检查可见大于 125 μm 玻璃膜疣及视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层色素异常; (2) 光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 或荧光素眼底血管造影确诊; (3) CNV 的形成、硬性渗出、视网膜神经上皮或色素上皮血管增生或渗出性病变、盘状瘢痕; (4) 吲哚菁绿眼底血管造影或 OCT 检查排除息肉状脉络膜血管病变^[18]。同期纳入汕头国际眼科中心汉族健康志愿者 430 名, 其中男 300 名, 女 130 名; 年龄 48~88 岁, 平均 (66.00±10.13) 岁。纳入标准: (1) 眼底照相及裂隙灯显微镜联合前置镜检查无 AMD 特征; (2) 无 AMD 家族史; (3) 与病例组患者无血缘关系。2 个组年龄和性别构成比的比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究遵循赫尔辛基宣言, 经汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼

科中心伦理审查委员会批准(批文号:11-004),所有受试者均签署知情同意书。

表 1 各组受试者人口基线特征比较
Table 1 Comparison of demography between the CNV group and control group

组别	例数	性别(男/女, n) ^a	年龄(mean±SD, 岁) ^b
CNV 组	221	154/ 67	67.04±9.92
正常对照组	430	300/130	66.00±10.13
χ^2/t 值		0.000	0.690
<i>P</i> 值		0.982	0.493

注: CNV: 脉络膜新生血管(a: χ^2 检验; b: 独立样本 *t* 检验)
Note: CNV: choroidal neovascularization (a: χ^2 test; b: independent samples *t* test)

表 2 3 个 SNPs 位点的 PCR 扩增引物及 SNaPshot 引物序列
Table 1 The PCR amplification primers and SNaPshot primers sequence of the three SNPs loci

SNPs 位点	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)	退火温度(°C)
rs10468017	F: TTACGGTCTCCAAGACTGCT	360	64
	R: TCAGTGCATCCACCCATGAA		
	S: ACCCTATAACCCTAATGCCTGGCACAGTGACGGGCAGACTTGCAA		
rs920915	F: CATGTCTGGGATTCTGACAG	479	64
	R: GGTGTGGAGCTGAAATGAATAA		
	S: GCTGAATTACTCAAAGGAATTCTAGCAAAGCACA		
rs2070895	F: GCACCACACTTTGACCACAA	494	64
	R: AGCCAAAGAGACCACAATGC		
	S: CCCCACCTTTGGCAGAATTTCCAAACACAACACAGTAGCTTTAA		

注: SNPs: 单核苷酸多态性
Note: SNPs: single nucleotide polymorphisms

1.2.3 PCR 及产物纯化 3 个 SNP 位点共 651 个样本。扩增体系: 2 倍 Taq Master Mix(北京康为生物科技有限公司) 5.0 μ l, 正反向引物各 0.5 μ l, DNA 样本 1.0 μ l, ddH₂O 3.0 μ l; 扩增条件: 95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 30 s, 64 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共 40 个循环; 72 °C 延伸 10 min。扩增后产物使用质量分数 2% 琼脂糖凝胶进行电泳, 以确定为目标片段。

SNP 位点 rs10468017 单独纯化, 加入该位点 PCR 产物 3.5 μ l, 纯化酶 1.5 μ l。rs920915 与 rs2070895 共同纯化, 2 个位点 PCR 产物各加 3.5 μ l, 纯化酶 3.0 μ l 混合。纯化程序: 37 °C 反应 30 min, 80 °C 反应 15 min。纯化酶由 Exco I (英国 Biolabs 公司)、Fast AP (美国 Promega 公司)、10 倍 Fast AP 缓冲液和 ddH₂O 按照体积比 1:10:10:8 配制而成。

1.2.4 基因分型 SNP 位点 rs10468017 纯化后产物取 1.0 μ l 加入 0.2 μ l SNaPshot multiplex 试剂(美国 Applied Biosystems 公司), 加入对应 SNaPshot 引物

1.2 方法

1.2.1 全基因组 DNA 提取 抽取受试者空腹外周血 5 ml, 经 EDTA 抗凝后分离白细胞使用盐析法提取外周血 DNA, 溶解后使用 Nano Drop ND-2000C 紫外分光光度仪对 DNA 进行定量分析, 调整 DNA 质量浓度为 25~50 ng/ μ l。

1.2.2 PCR 引物及 SNaPshot 引物设计 从美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI) 网站上获取 *LIPC* 基因 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 位点上下游 500 bp 的序列, 使用 Primer3.0 设计 PCR 引物及对应 SNaPshot 引物(表 2)。所有引物均由上海生工生物工程有限公司合成。

0.2 μ l, ddH₂O 3.6 μ l。rs920915 和 rs2070895 共同纯化后产物取 2.0 μ l, 对应 SNaPshot 引物各 0.2 μ l, multiplex 试剂 0.2 μ l, ddH₂O 2.4 μ l。配制后混匀, 58 \times g 离心 5 min, 进行单碱基延伸程序: 96 °C 预变性 1 min; 96 °C 变性 10 s, 50 °C 退火 5 s, 60 °C 延伸 30 s, 共 25 个循环。终产物中加入 10 μ l ddH₂O, 使用 3730XL 型测序分析仪(美国 ABI 公司), 设定 GeneMapper 程序检测以上 3 个 SNP, 读取结果。每个 SNP 位点的基因型结果任意选取 30 个进行 Sanger 测序验证。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。*LIPC* 基因 3 个 SNP 位点的基因型频率采用 Hardy-Weinberg 平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 检测, *P*>0.05 为各基因型频率符合 HWE。CNV 组与正常对照组 3 个位点基因频率和基因型频率的差异比较采用 χ^2 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HWE 检测

LIPC 基因 3 个 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 在总样本中的基因型频率分布均达到遗传平衡 ($P>0.05$), 表明本研究中的样本具有群体代表性。

2.2 基因分型

rs40168017 基因分型分为 CC、CT 和 TT, rs920915 基

因分型分为 GG、GC 和 CC, rs2070895 基因分型为 GG、GA 和 AA, SNaPshot 分型结果与测序结果一致(图 1,2)。

2.3 基因型频率比较

CNV 组 *LIPC* 基因 SNP 位点 rs10468017 TT 基因型、rs920915 CC 基因型和 rs2070895 AA 基因型的基因型频率分别为 3.62%、5.43% 和 12.22%, 正常对照组基因频率分别为 2.56%、5.58% 和 14.19%, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 3)。

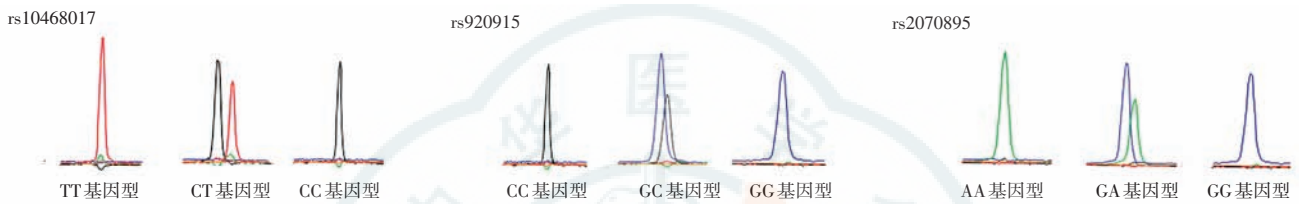


图 1 *LIPC* 基因 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 SNaPshot 结果 在本样本范围内检测到 rs10468017 的 CC、CT 和 TT 基因型, rs920915 的 CC、GC 和 GG 基因型, rs2070895 的 GG、GA 和 AA 基因型

Figure 1 SNaPshot results of *LIPC* gene rs10468017, rs920915 and rs2070895 CC, CT and TT genotypes of rs10468017, CC, GC and GG genotypes of rs920915, and GG, GA and AA genotypes of rs2070895 were detected

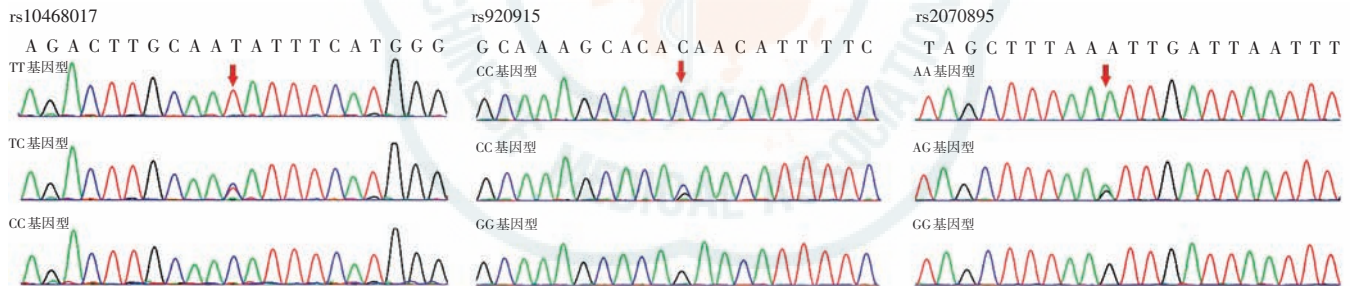


图 2 *LIPC* 基因 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 测序图 在本样本范围内检测到 rs10468017 的 CC、CT 和 TT 基因型, rs920915 的 CC、GC 和 GG 基因型, rs2070895 的 GG、GA 和 AA 基因型

Figure 2 The sequencing images of *LIPC* genes rs10468017, rs920915 and rs2070895 CC, CT and TT genotypes of rs10468017, CC, GC and GG genotypes of rs920915, and GG, GA and AA genotypes of rs2070895 were detected

表 3 2 个组 SNPs 位点的基因型频率比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of genotype frequency of the three SNPs loci between CNV group and control group [n(%)]

组别	rs10468017			rs920915		rs2070895			
	CC	CT	TT	GG	GC	CC	GG	GA	AA
CNV 组	149 (67.42)	64 (28.96)	8 (3.62)	137 (62.00)	72 (32.58)	12 (5.43)	99 (44.80)	95 (42.99)	27 (12.22)
正常对照组	293 (68.14)	126 (29.30)	11 (2.56)	255 (52.33)	151 (35.12)	24 (5.58)	158 (36.74)	211 (51.40)	61 (14.19)
OR(95%CI)值	1.06 (0.79-1.44)			0.92 (0.70-1.21)		0.80 (0.63-1.02)			
P 值	0.75			0.80		0.14			

注: (χ^2 检验) SNPs: 单核苷酸多态性; CNV: 脉络膜新生血管; OR: 优势比; CI: 置信区间

Note: (χ^2 test) SNPs: single nucleotide polymorphism; CNV: choroidal neovascularization; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.4 各组等位基因频率比较

CNV 组和正常对照组 *LIPC* 基因 SNP 位点 rs10468017 最小等位基因 (T) 频率分别为 18.1% 和

17.2%, rs920915 最小等位基因 (C) 频率分别为 21.7% 和 23.1%, rs2070895 最小等位基因 (A) 频率分别为 33.7% 和 38.7%, 差异均无统计学意义(均 $P>$

0.05) (表 4)。

表 4 2 个组 SNPs 位点的最小等位基因频率比较 [n (%)]
Table 4 Comparison of the minimum allele frequencies of three SNPs loci between the CNV group and control group [n (%)]

组别	rs10468017		rs920915		rs2070895	
	C	T	G	C	G	A
CNV 组	362 (81.9)	80 (18.1)	346 (78.3)	96 (21.7)	293 (66.3)	149 (33.7)
正常对照组	712 (82.8)	148 (17.2)	661 (76.9)	199 (23.1)	527 (61.3)	333 (38.7)
χ^2 值	0.16		0.34		3.14	
P 值	0.69		0.56		0.07	

注: (χ^2 检验) SNPs: 单核苷酸多态性; CNV: 脉络膜新生血管

Note: (χ^2 test) SNPs: single nucleotide polymorphisms; CNV: choroidal neovascularization

3 讨论

视网膜玻璃膜疣的脂质沉积及脂代谢相关基因与 AMD 的关系都证实了 AMD 的发生及发展与脂质代谢异常呈高度正相关^[19-23]。LIPC 基因位于 15q21.3, 全长约 136 kb, 含 15 个外显子。LIPC 基因编码的肝脂肪酶除在肝脏和肾脏表达外, 还与 ATP 结合盒转运体 A1、胆固醇酯转运蛋白等脂代谢关键元件共同在视网膜表达, 且在黄斑区的表达量高于视网膜外周^[15,24]。LIPC 有催化磷脂、甘油酯等脂类的水解和介导细胞胆固醇酯内吞的双重功效, 可通过调节胆固醇酯代谢物的生成从而影响 RPE 细胞的凋亡, 是 AMD 发病机制中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 代谢通路的关键分子^[25-27]。研究发现, 位于该基因启动子区域的 SNP 位点 rs10468017 的 C 变成 T 后, 可增高血清中 HDL 浓度, 从而降低 AMD 的风险^[15,26]。Neale 等^[15]首先在塔夫茨及马萨诸塞州等地的欧洲人群, 包括 979 例 AMD 和 1 709 名对照者中发现该位点与 AMD 的相关性, 后在哥伦比亚等地 5 789 例 AMD 和 4 234 名对照者中再次证实了此相关性; 该人群相关性分析中 rs10468017 位点 OR_{-T} 值 (95% CI) 为 0.82 (0.77 ~ 0.88), 表明该位点的 T 碱基是 AMD 发病的保护因素。Zhang 等^[28]在广州地区分析了 157 例 CNV 与 407 名健康者中 rs10468017 与 CNV 的相关性, 结果显示该位点与 CNV 无相关性, OR_{-T} 值 (95% CI) 为 0.75 (0.51 ~ 1.10)。Meng 等^[29]在北京人群中分析了 230 例 CNV 和 221 名对照者, 结果显示在该人群中 rs10478017 与 CNV 无相关性, P 值为 0.150, OR_{-T} 值 (95% CI) 为 0.769 7 (0.538 8 ~ 1.100 0)。本研究在汕头地区 221 例 CNV 和 430 名健康者中分析了 rs10468017 与 CNV 的相关性。本研究中未检测到 LIPC 基因 rs10468017 与 CNV 的相关性, 与中国广州地区及北京地区的研究结果一致, 提示该位点具有人种及地域差异。

一项由 18 个研究小组构成的 AMD 基因联盟分析了 LIPC 基因 SNP 位点 rs920915 与 AMD 的关系, 在其发现阶段分析了 7 650 例 AMD (包括干性 AMD 和 CNV) 和 51 844 名对照, 其中 55 185 例为欧洲人群、4 150 例为东亚人群、229 例为南亚人群, 在以上人群中 rs920915 与 AMD 有相关性 ($P=2 \times 10^{-9}$), 而后在更大的样本范围内重复证明了该相关性, 其 OR 值 (95% CI) 为 1.13 (1.09 ~ 1.17)^[17]。本研究在中国汕头地区 221 例 CNV 和 430 名健康对照人群中分析了 rs920915 与 CNV 的相关性, 未检测到 LIPC 基因 rs920915 与 CNV 的相关性。

rs2070895 也是位于启动子区域的 G/A 变异, 该位点造成的变异经 AMD 基因联盟在欧洲人群 16 144 例 AMD (3 235 例 GA 和 10 749 例 CNV) 和 17 832 名正常对照中证实与 AMD 有相关性, OR 值为 0.86, 表明该位点的 A 碱基是 AMD 发病的保护因素。Fritsche 等^[16]在亚洲人群 (473 例 AMD 和 1 099 名对照)、非洲人群 (52 例 AMD 和 361 名对照) 和地区未分类的人群 (254 例 AMD 和 694 名对照) 中也证实了该相关性。本研究中在中国汕头地区 221 例 CNV 和 430 名健康对照者中证实, rs2070895 与 CNV 无相关性, 其 OR_{-A} 值 (95% CI) 为 0.80 (0.63 ~ 1.02), 提示该位点的 A 碱基是 CNV 的保护因素, 与 AMD 基因联盟分析的结果一致。Grarup 等^[30]研究发现, rs2070895 突变的等位基因 A 可造成 HDL-C 浓度升高, 在不同基因型中差异有统计学意义。

本研究中分析了汕头地区汉族人群肝脂肪酶 LIPC 基因 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 与 CNV 的关系, 结果显示 LIPC 基因多态性与 CNV 无关, 与 AMD 基因联盟通过全基因组关联分析的结果不同。分析其主要原因为研究对象不同, 对不同地域及不同种族的人群进行基因多态性分析可得到不同的结果。Benjamin 等^[15]的分析对象为欧洲人群, AMD 基因联盟的分析对象多数为欧洲人群, 而本研究中研究对象为亚洲人群。样本量较小也是造成不同结果的原因。本研究中未发现 LIPC 的 3 个 SNP 位点 rs10468017、rs920915 和 rs2070895 与 CNV 的相关性, 但不排除在更大样本量研究中, 中国人群 LIPC 基因与 CNV 存在相关性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular

- degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-116 [2020-01-02]. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(13\)70145-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(13)70145-1/fulltext). DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [2] Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 53: 107-139. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.002.
- [3] Khandhadia S, Cherry J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724: 15-36. DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2_2.
- [4] Huang L, Zhang H, Cheng CY, et al. A missense variant in FGD6 confers increased risk of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(6): 640-647. DOI: 10.1038/ng.3546.
- [5] Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 116-126. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.008.
- [6] Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration [J]. *Neuron*, 2012, 75(1): 26-39. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.018.
- [7] Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2005, 308(5720): 419-421. DOI: 10.1126/science.1110359.
- [8] Maller J, George S, Purcell S, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(9): 1055-1059. DOI: 10.1038/ng1873.
- [9] 李武靓, 庄文娟, 李慧平, 等. 中国宁夏地区年龄相关性黄斑变性患者的补体基因和 *ARMS2/HTRA1* 基因多态性分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(2): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.011.
Li WL, Zhuang WJ, Li HP, et al. Polymorphisms of complement genes and *ARMS2/HTRA1* in patients with age-related macular degeneration in Ningxia, China [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(2): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.011.
- [10] Ma L, Brelen ME, Tsujikawa M, et al. Identification of ANGPT2 as a new gene for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the Chinese and Japanese populations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2): 1076-1083. DOI: 10.1167/iovs.16-20575.
- [11] 杨云荔, 陈浩宇. CFH、ARMS2、HTRA1 与年龄相关性黄斑病变的相关性研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(18): 2954-2956. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.18.006.
Yang YL, Chen HY. Advances in the correlation between CFH, ARMS2 and HTRA1 and age-related macular degeneration [J]. *Med Rec*, 2012, 18(18): 2954-2956. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.18.006.
- [12] Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2006, 314(5801): 992-993. DOI: 10.1126/science.1133811.
- [13] Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2005, 109(7): 417-427.
- [14] Jones A, Kumar S, Zhang N, et al. Increased expression of multifunctional serine protease, HTRA1, in retinal pigment epithelium induces polypoidal choroidal vasculopathy in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(35): 14578-14583. DOI: 10.1073/pnas.1102853108.
- [15] Neale BM, Fagerberg J, Reynolds R, et al. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (*LIPC*) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7395-7400. DOI: 10.1073/pnas.0912019107.
- [16] Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 134-143. DOI: 10.1038/ng.3448.
- [17] Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration [J/OL]. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 433-439, 439e1-2 [2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739472/>. DOI: 10.1038/ng.2578.
- [18] 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(4): 343-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.002.
The Clinical Guideline and Clinical Pathway Development Committee of Age-Related Macular Degeneration. Clinical pathway of age-related macular degeneration in China [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2013, 29(4): 343-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.002.
- [19] Klein R, Myers CE, Buitendijk GH, et al. Lipids, lipid genes, and incident age-related macular degeneration: the three continent age-related macular degeneration consortium [J/OL]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(3): 513-524. e3 [2020-01-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138281/>. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.05.027.
- [20] Nowak M, Swietochowska E, Marek B, et al. Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration [J]. *Clin Exp Med*, 2005, 4(4): 183-187. DOI: 10.1007/s10238-004-0054-z.
- [21] Chen W, Stambolian D, Edwards AO, et al. Genetic variants near *TIMP3* and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7401-7406. DOI: 10.1073/pnas.0912702107.
- [22] Curcio CA, Johnson M, Rudolf M, et al. The oil spill in ageing Bruch membrane [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(12): 1638-1645. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300344.
- [23] Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(10): 1989-1995. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.009.
- [24] Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, et al. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors [J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1319-1333.
- [25] Hasham SN, Pillarisetti S. Vascular lipases, inflammation and atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1-2): 179-183. DOI: 10.1016/j.cca.2006.04.020.
- [26] Sharma K, Tyagi R, Singh R, et al. Serum levels of TIMP-3, LIPC, IER3, and SLC16A8 in CFH-negative AMD cases [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 2087-2095. DOI: 10.1002/jcb.25837.
- [27] Sharma K, Sharma NK, Anand A. Why AMD is a disease of ageing and not of development: mechanisms and insights [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 151 [2020-01-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091411/>. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00151.
- [28] Zhang X, Li M, Wen F, et al. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108: 16-22. DOI: 10.1016/j.exer.2012.12.005.
- [29] Meng Q, Huang L, Sun Y, et al. Effect of high-density lipoprotein metabolic pathway gene variations and risk factors on neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in China [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143924 [2020-06-19]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143924>. DOI: 10.1371/journal.pone.0143924.
- [30] Grarup N, Andreassen CH, Andersen MK, et al. The -250G>A promoter variant in hepatic lipase associates with elevated fasting serum high-density lipoprotein cholesterol modulated by interaction with physical activity in a study of 16,156 Danish subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6): 2294-2299. DOI: 10.1210/jc.2007-2815.

(收稿日期:2020-04-24 修回日期:2020-06-23)

(本文编辑:尹卫靖)