

剥脱综合征的分子遗传学研究进展

殷燕 综述 樊宁 刘旭阳 审校

【摘要】 剥脱综合征(XFS)是一种与年龄相关、多基因遗传的全球性眼病,是继发性青光眼常见的原因之一。XFS的发病与遗传和环境因素有关,其确切的致病原因、病理机制尚不完全清楚。本文对近年来XFS的分子遗传学方面的研究进展进行总结,从赖氨酰氧化酶样1(*LOXLI*)基因、簇蛋白(*CLU*)基因、接触素有关蛋白2(*CNTNAP2*)基因、载脂蛋白E(*ApoE*)基因、基质金属蛋白酶(*MMPs*)基因、谷胱甘肽转移酶(*GST*)基因、转化生长因子- β_1 (*TGF- β_1*)基因、肿瘤坏死因子- α (*TNF- α*)基因等可能参与XFS的发生和发展方面逐一阐述,在分子遗传学水平加深对XFS的认识。

【关键词】 剥脱综合征; 分子遗传学; 基因

Advances in molecular genetics of exfoliation syndrome Yin Yan, Fan Ning, Liu Xuyang. The Central Laboratory, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China
Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com

【Abstract】 Exfoliation syndrome (XFS), one of the most common causes of glaucoma, represents an age related, complex, multifactorial and late-onset disease worldwide. The etiopathogenesis involves both genetic and environmental factor. However, the exact etiopathogenesis of XFS is still unclear. The purpose of this review was to discuss the recent research progress of the molecular genetics of XFS. Some candidate genes linked to XFS include lysyl oxidase-like 1 (*LOXLI*) gene, clusterin (*CLU*) gene, contactin associated protein-like 2 (*CNTNAP2*) gene, apolipoprotein E (*ApoE*) gene, matrix metallo proteinases (*MMPs*) gene, glutathione S-transferase (*GST*) gene, transforming growth factor- β_1 (*TGF- β_1*) gene, tumor necrosis factor- α (*TNF- α*) gene and so on. These genes may be modifying genes for the development of XFS.

【Key words】 Exfoliation syndrome; Molecular genetics; Gene

剥脱综合征(exfoliation syndrome, XFS)是一种与年龄相关的、多基因遗传的、迟发性、系统性疾病^[1],其主要病理改变为不明纤维样物质在眼部及各种内脏器官的结缔组织中和皮肤内产生并蓄积^[2]。在眼部,XFS的主要临床表现为灰白色皮屑样剥脱物质沉积于眼前节,可单眼发病或双眼不对称发病,患者常合并开角型青光眼、白内障和听力下降^[3];在其他组织或器官,如心脏、肺脏和肾脏的纤维血管及结缔组织中,XFS主要表现为邻近弹性纤维、胶原纤维和成纤维细胞处的剥脱物沉积,因而认为XFS是一种累及全身结缔组织的、细胞外基底膜物质异常产生与积聚的病变^[4]。

XFS的发病率随年龄增长有升高的趋势,发病年龄为60~75岁,40岁以下人群很少发病。XFS是世界范围内继发性青光眼的常见原因之一^[5]。许多研究报告显示,同一地区青光眼患者XFS的发病率明显高于非青光眼人群,说明XFS与青光眼的发生密切相关,这可能与色素和剥脱物质在房角和小梁网

异常沉积,导致房水通道阻塞有关^[6]。

尽管XFS具体的病理学机制尚未完全阐明,但近年来的基因表达分析证据表明,XFS是由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常分泌以及剥脱物质未充分降解从而导致剥脱物质在眼前节组织中逐渐积聚所引起的^[7]。遗传因素及非遗传因素共同参与了XFS的发病过程,赖氨酰氧化酶样1(lysyl oxidase-like 1, *LOXLI*)基因是XFS发生的主要遗传原因^[1]。在不同国家、不同人群中,*LOXLI*基因与XFS的关系是研究的重点。由于在正常人群中*LOXLI*基因多态性频率很高,说明还有很多未知的遗传因素可能导致XFS^[1]。遗传分析显示,簇蛋白(clusterin, *CLU*)、接触素有关蛋白2(contactin associated protein-like 2, *CNTNAP2*)、载脂蛋白E(apolipoprotein E, *ApoE*)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, *MMPs*)家族、谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, *GST*)、转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , *TGF- β_1*)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)等基因可能也参与XFS的发生^[8]。

1 XFS 相关候选基因分析

1.1 *LOXLI* 基因

LOXLI 基因定位于15号染色体长臂22区,包含7个外显

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 019

作者单位:650011 昆明,云南省第三人民医院中心实验室(殷燕);
518040 深圳,暨南大学附属深圳眼科医院(樊宁、刘旭阳)

通信作者:刘旭阳,Email:xliu1213@126.com

子,编码 574 个氨基酸。LOXLI 属于赖氨酸氧化细胞外酶家族,具有多种功能,包括催化赖氨酸残基的氧化脱氨过程,进而允许弹性蛋白的适度生长和交联形成弹性蛋白聚合物。LOXLI 和弹性蛋白在角膜、虹膜、睫状体、晶状体囊膜、视神经中均有表达^[7]。LOXLI 基因是首个发现的与剥脱性青光眼(exfoliation glaucoma, XFG)发病有关的基因^[9]。研究小组在冰岛和瑞典共选取了 594 例 XFS 患者和 14 672 名正常对照者进行全基因组关联研究,统计分析显示变异 LOXLI 基因携带者患 XFG 的风险远远高于正常人^[10]。随着对 LOXLI 基因研究的增多,研究者发现存在多个 LOXLI 等位基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),包括 rs8818、rs3522、rs28706550、rs35203737、rs12906373、rs41429348、rs4143525 和 rs13329473 等。大多数 LOXLI 等位基因的 SNPs 在正常人与患者中基因频率无差异,其中 rs1048661 (R141L)、rs3825942 (G153D)、rs2165241 这 3 个 SNPs 与 XFS 存在较强的关联性。R141L 和 G153D 位于 LOXLI 基因的第一外显子上,其 XFS 及 XFG 人群归因危险度系数为 99%^[11]。rs2165241 则位于第一内含子上,因为内含子并不参与蛋白质的翻译,因此这一内含子变异体对 XFS 的作用尚不清楚^[12]。在美国、澳大利亚以及欧洲人群中均证实了 LOXLI 基因这 3 个 SNPs 与 XFS 的关联性^[13-14],而对日本人群进行研究时则发现了与这 3 个 SNPs 不同的危险等位基因与 XFS 的关联性^[15-16]。陈玲等^[2]对中国人群中 XFS/XFG 患者进行研究,发现 LOXLI 基因 R141L 与 XFS 和 XFG 有关联,并发现中国人群中 XFS 危险等位基因与白种人群不同。一项新加坡研究报告显示,中国人群中 LOXLI 基因 G153D 与 XFS 有关联,而未发现 LOXLI 基因 R141L 与 XFS 有关联^[17]。Mayinu 等^[18]对中国新疆地区维吾尔族人群 LOXLI 基因的多态性进行了研究和分析,结果显示 LOXLI 基因是维吾尔族人群 XFS 和 XFG 的易感基因,该研究首次发现维吾尔族人群中 LOXLI 基因 R141L、G153D 和 rs2165241 是 XFS 的危险等位基因,与冰岛和美国人群中的研究结果相似,但与中国汉族人群中的研究结果不同。

1.2 CLU 基因

CLU 位于染色体 8p21-p12,包含 8 个外显子,编码 449 个氨基酸。在大多数眼部组织,如虹膜、视神经以及睫状上皮细胞中均检测有 CLU mRNA 表达^[19]。CLU 蛋白发挥 ECM 的分子伴侣作用,防止胞外蛋白的沉淀、聚合和错误折叠,CLU 的缺乏会导致剥脱物质的积累。有文献报道 CLU 在 XFS 患者的眼前节组织和房水中表达显著减少,说明 CLU 能抑制异常剥脱物质在细胞外间隙的聚集^[19]。在澳大利亚人群中,研究人员通过对比 86 例 XFS 患者和 2 422 名正常对照者,发现了 CLU 基因的 9 个 SNPs 与 XFS 关联,证明 CLU 基因与 XFS 相关^[20]。CLU 基因的变异不会显著增加澳大利亚人群患 XFS 的风险,但是 CLU 基因 SNP(rs3087554)的单倍型改变会使患 XFS 的风险增加 7%^[20]。在对 2 个德国同龄 XFS 患者研究中发现,CLU 基因内含子上的 1 个 SNP 与 XFS 关联,但是在意大利 XFS 患者中却未发现此关联^[7]。这些资料表明,CLU 基因突变可能增加某些种群患 XFS 的风险。

1.3 CNTNAP2 基因

近年来,有研究报道接触素有关蛋白 2(contactin associated protein-like 2, CNTNAP2)基因也与 XFS 相关^[7]。CNTNAP2 定位于 7q35,编码一种跨膜脚手架蛋白 CASPR2^[10],该蛋白属于 neurexin 家族,包含 1 331 个氨基酸。CNTNAP2 与 XFS/XFG 存在关联性。Krumbiegel 等^[21]从德国人群中选取 610 例 XFS/XFG 患者及 364 名正常对照者,从意大利人群中选取 249 例 XFS/XFG 患者及 190 名正常对照者进行研究,结果显示在德国人群中 CNTNAP2 基因 SNP rs2107856 和 rs2141388 与 XFS/XFG 有相关性,但在意大利人群中无此相关性。通过实时荧光定量 PCR 及免疫组织化学技术检测发现,CNTNAP2 在眼部组织,包括视网膜、小梁网、巩膜静脉窦、角膜、色素上皮、视神经节细胞及视神经上均有表达,主要在内皮细胞和上皮细胞中表达,但在 XFS 及 XFG 患者中 CNTNAP2 表达减少^[21]。此外,研究发现该基因与多种神经发育障碍有关,如精神分裂症、癫痫、孤独症、智力低下等,尤其与有语言障碍的患者相关性较大^[7]。

1.4 ApoE 基因

人的 ApoE 位于 19q13.2 染色体上,编码 ApoE 蛋白。该蛋白是一种富含精氨酸的碱性蛋白,由 299 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 34 000,含 32 个精氨酸和 12 个赖氨酸^[22]。ApoE 的合成是由位于一个基因位点上的 3 个等位基因,即 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 所控制,每个等位基因对应 1 个主要异构体,产生 3 种纯合子($E2/2$ 、 $E3/3$ 、 $E4/4$)和 3 种杂合子($E2/3$ 、 $E2/4$ 、 $E3/4$)共 6 种常见的表型。在自然人群中, $\epsilon 3$ 基因频率最高,ApoE $E3/3$ 表型分布约占 70%^[23-25]。Al-Dabbagh 等^[26]的研究表明在沙特阿拉伯人群中,ApoE 可能是 XFS 的一个危险因子,而等位基因 $\epsilon 3$ 可能起到保护作用。Yilmaz 等^[27]则报道 ApoE 的等位基因 $\epsilon 2$ 与土耳其人群的 XFS 有密切联系,XFS 患者人群中 $\epsilon 2$ 基因频率约为 50%。也有关于 ApoE 和青光眼关联性的研究,早期的研究资料主要是关于澳大利亚白人^[28]、瑞典^[29]、英国^[30-31]等人群,日本^[32]、中国^[33]较少有关于这方面的报道,且研究结果并不一致。在德国和挪威的 XFS 患者中,ApoE 基因型和基因频率与正常人群没有明显的区别^[34-35]。

1.5 MMPs 基因

MMPs 家族目前已分离鉴别出 26 个家族成员,几乎能降解 ECM 中的各种蛋白成分。Mossböck 等^[36]研究表明,MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 在 XFS 和开角型青光眼中可能起重要作用。经研究发现,与对照组相比,XFS 患者房水中 MMP-2 和 MMP-3 及其抑制因子组织金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)和 TIMP-2 的水平升高,但是人眼房水中活性 MMP-2 水平及 MMP-2/TIMP-2 值降低,这些研究表明 XFS 患者中的 MMP-2 活性下降,基质转化异常导致异常的基质积聚。

1.6 GST 基因

GST 位于染色体 1p13.3,它利用谷胱甘肽结合有毒产物,使其转换成水溶性、可排泄的物质,保护细胞免受损伤^[37-39]。GST 存在于溶酶体和线粒体中,在开角型青光眼、白内障、渗出型年龄相关性黄斑变性患者中均发现了 GST 基因多态性^[40]。

然而,在土耳其、瑞典及阿拉伯 XFG 人群中^[41-43],并未发现其与 *GST* 基因的关联性。近年来研究显示,在巴基斯坦的女性 XFG 患者中,*GST* 的 2 个表现型(M0 和 T0)与 XFG 密切相关^[42]。

1.7 TGF- β_1 基因

TGF- β_1 被认为是许多纤维化疾病中基质生成的调控者。有研究报道 TGF- β_1 也与 XFS 有一定的关系。XFG 患者和正常人对照分析显示,患者的前体或活性形式的 TGF- β_1 浓度显著增加,也有证据显示患者眼前节组织中 TGF- β_1 局部合成增加, TGF- β_1 mRNA 表达增强,表明 TGF- β_1 参与剥脱纤维物质生成的调节^[44]。

1.8 TNF- α 基因

TNF- α 是一个涉及到各种神经退行性疾病的促炎细胞因子^[45]。TNF- α 及其受体在青光眼患者的视网膜组织中 mRNA 表达增加^[46],而在大鼠青光眼模型的研究中发现抗 TNF- α 抗体能阻止神经节细胞的凋亡。TNF- α 基因上游启动子位点的 1 个 SNP(G-308A, rs1800629)能够激活 TNF- α 的表达^[47],近关于该 SNP 与 XFS 的关联性研究已经在不同的人群中展开。在巴基斯坦和伊朗人群中,观察到 GA 和 AA 基因型与 XFG 有较强的关联性^[48-49],然而这种关联性在土耳其、高加索人群中却未得到证实^[50-51],因此 TNF- α G-308A 多态性与 XFS 的关系有待进一步研究。

1.9 同型半胱氨酸代谢基因

有研究报道血浆同型半胱氨酸水平的升高可能是青光眼发生的一个危险因素。在一项非西班牙裔白人人群的研究中发现,XFS 和 XFG 患者的血浆同型半胱氨酸水平与正常人相比明显升高^[52]。然而,血浆同型半胱氨酸水平升高受许多因素,包括遗传因素、叶酸缺乏、维生素 B12 缺乏、新陈代谢缓慢、甲状腺功能减退、排泄功能紊乱、肾功能衰竭以及老化等的影响。这项研究中未能显示同型半胱氨酸水平与 XFS/XFG 的关系^[52],说明目前同型半胱氨酸水平的升高还不能确定为 XFS/XFG 的一个危险因素。

2 小结

XFS 是以眼部表现为特征的全身性疾病,是继发性开角型青光眼的原因之一。大量研究表明 XFS 主要受遗传因素影响,随着人类遗传学的快速发展,已经发现多个基因与 XFS 相关,其中 *LOXLI* 已在多个人群中被证实与 XFS 相关,*GST* 和 *CTNAP2* 基因在一些人群中也被发现与 XFS 高度相关,其他候选基因,如 *CLU*、*TNF- α* 与 XFS 有一定的关联。目前,已有越来越多的遗传学研究方法和技术的运用于研究人类健康与疾病的发病机制,这将有助于探明 XFS 的发病机制,并为进一步实现在高危人群中的 XFS 早期诊断、干预,以及将来的基因治疗奠定基础。

参考文献

[1] Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2011, 18(1):

30-36. doi: 10.4103/0974-9233.75882.

- [2] 陈玲,王宁利. 囊膜剥脱综合征的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(6): 572-576. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.06.023.
- [3] Cahill M, Early A, Stack S, et al. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss[J]. Eye (Lond), 2002, 16(3): 261-266.
- [4] Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome[J]. Surv Ophthalmol, 2001, 45(4): 265-315.
- [5] Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2009, 20(2): 88-91. doi:10.1097/ICU.0b013e328320d86a.
- [6] Atalay E, Tamçelik N, Capar O. High intraocular pressure after carbamazepine and gabapentin intake in a pseudoexfoliative patient[J]. J Glaucoma, 2014, 23(8): 574-576. doi: 10.1097/IJG.0b013e318287aca7.
- [7] Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, et al. Exploring functional candidate genes for genetic association in German patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(6): 2796-2801. doi:10.1167/iovs.08-2339.
- [8] Zenkel M, Pöschl E, Von Der Mark K, et al. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(10): 3742-3752. doi:10.1167/iovs.05-0249.
- [9] Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma-new insights from *LOXLI* gene associations[J]. Exp Eye Res, 2009, 88(4): 776-785. doi:10.1016/j.exer.2008.08.012.
- [10] Elhawry E, Kamthan G, Dong CQ, et al. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations[J/OL]. Hum Genomics, 2012, 6: 22[2014-12-18]. http://www.humgenomics.com/content/6/1/22. doi:10.1186/1479-7364-6-22.
- [11] Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the *LOXLI* gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma[J]. Science, 2007, 317(5843): 1397-1400. doi: 10.1126/science.1146554.
- [12] 李弘. 剥脱综合征的遗传学[J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 11(28): 1162-1165. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.011.002.
- [13] Aragon-Martin JA, Bitch R, Liebmann J, et al. Evaluation of *LOXLI* gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma[J]. Mol Vis, 2008, 14: 533-541.
- [14] Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, et al. Association of *LOXLI* common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4): 1459-1463. doi:10.1167/iovs.08-1459.
- [15] Ozaki M, Lee KY, Vithana EN, et al. Association of *LOXLI* gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(9): 3976-3980. doi:10.1167/iovs.08-1805.
- [16] Fuse N, Miyazawa A, Nakazawa T, et al. Evaluation of *LOXLI* polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese[J]. Mol Vis, 2008, 14: 1338-1343.
- [17] Chen L, Jia L, Wang N, et al. Evaluation of *LOXLI* polymorphisms in exfoliation syndrome in Chinese population[J]. Mol Vis, 2009, 15: 2349-2357.
- [18] Mayinu, Chen X. Evaluation of *LOXLI* polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uyghur population[J]. Mol Vis, 2011, 17: 1734-1744.
- [19] Zenkel M, Kruse FE, Junemann AG, et al. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(5): 1982-1990. doi:10.1167/iovs.05-1580.
- [20] Burdon KP, Sharma S, Hewitt AW, et al. Genetic analysis of the clusterin gene in pseudoexfoliation syndrome[J]. Mol Vis, 2008, 14: 1727-1736.
- [21] Krumbiegel M, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at *CTNAP2* associated with pseudoexfoliation syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(2): 186-193. doi:10.1038/ejhg.2010.144.
- [22] Chiras D, Tzika K, Kokotas H, et al. Development of novel *LOXLI* genotyping method and evaluation of *LOXLI*, *APOE* and *MTHFR*

- polymorphisms in exfoliation syndrome/glaucoma in a Greek population[J]. *Mol Vis*, 2013, 19(5): 1006-1016.
- [23] Yin R, Pan S, Wu J, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations[J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233: 409-418. doi:10.3181/0709-RM-254.
- [24] Vaisi-Raygani A, Kharrazi H, Rahimi Z, et al. Frequencies of apolipoprotein E polymorphism in a healthy Kurdish population from Kermanshah, Iran[J]. *Hum Biol*, 2007, 79(5): 579-587.
- [25] Al-Dabbagh NM, Al-Dohayan N, Arfin M, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and primary glaucoma in Saudis[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 912-919.
- [26] Al-Dabbagh NM, Al-Asmari A, Arfin M, et al. The role of apolipoprotein E gene polymorphisms in primary glaucoma and pseudoexfoliation syndrome[M]. Intech Open Access Publisher, 2013: 129-147.
- [27] Yilmaz A, Tamer L, AteşNA, et al. Effects of apolipo protein E genotypes on the development of exfoliation syndrome[J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80(6): 871-875. doi:10.1016/j.exer.2004.12.018.
- [28] Vickers JC, Craig JE, Stankovich J, et al. The apolipoprotein epsilon4 gene is associated with elevated risk of normal tension glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2002, 8: 389-393.
- [29] Zetterberg M, Tasa G, Palmer MS, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(6): 1059-1060. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.031.
- [30] Lake S, Liverani D, Desai M, et al. Normal tension glaucoma is not associated with the common apolipoprotein E gene polymorphisms[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(4): 491-493. doi:10.1136/bjo.2003.023366.
- [31] Ressiniotis T, Griffiths PG, Birch M, et al. The role of apolipoprotein E gene polymorphisms in primary open-angle glaucoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(2): 258-261. doi:10.1001/archophth.122.2.258.
- [32] Mabuchi F, Tang S, Ando D, et al. The apolipoprotein E gene polymorphism is associated with open angle glaucoma in the Japanese population[J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 609-612.
- [33] 袁慧萍, 肖铮, 杨滨滨. 我国东北地区原发性青光眼与转脂蛋白 E 基因多态性研究[J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(5): 416-420.
- [34] Ritland JS, Utheim TP, Utheim OA, et al. Effects of APOE and CHRNA4 genotypes on retinal nerve fibre layer thickness at the optic disc and on risk for developing exfoliation syndrome[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85(3): 257-261. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00824.x.
- [35] Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, et al. Apolipoprotein E genotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2010, 19(8): 561-565. doi:10.1097/IJG.0b013e3181ca76c4.
- [36] Mossböck G, Weger M, Faschinger C, et al. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas[J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1764-1770.
- [37] Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Küchle M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3): 1117-1125.
- [38] Määttä M, Tervahartiala T, Harju M, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2005, 14(1): 64-69.
- [39] Bekris LM, Shephard C, Peterson M, et al. Glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms and associations with type 1 diabetes age-at-onset[J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(8): 567-575. doi:10.1080/08916930500407238.
- [40] Izzotti A, Bagnis A, Saccù SC. The role of oxidative stress in glaucoma[J]. *Mutat Res*, 2006, 612(2): 105-114. doi:10.1016/j.mrrev.2005.11.001.
- [41] Unal M, Guven M, Devranoglu K, et al. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma; a study in a Turkish population[J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(4): 527-530. doi:10.1136/bjo.2006.102418.
- [42] Khan MI, Micheal S, Akhtar F, et al. The association of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism with pseudoexfoliative glaucoma in a Pakistani population[J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 2146-2152.
- [43] Abu-Amero KK, Morales J, Mohamed GH, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 425-430.
- [44] Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F. Transforming growth factor β 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239(3): 199-207.
- [45] Yan XM, Tezel G, Wax MB, et al. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head[J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(5): 666-673. doi:10.1001/archophth.118.5.666.
- [46] Huang P, Zhang SS, Zhang C. The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy[J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2009, 2(3): 98-103. doi:10.1007/s12177-009-9034-6.
- [47] Khan MI, Micheal S, Rana N, et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism G-308A with pseudoexfoliative glaucoma in the Pakistani population[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2861-2867.
- [48] Razeghinejad MR, Rahat F, Kamali-Sarvestani E. Association of TNFA-308G/A and TNFRI +36 A/G gene polymorphisms with glaucoma[J]. *Ophthalmic Res*, 2009, 42(3): 118-124. doi:10.1159/000226108.
- [49] Tekeli O, Turacli ME, Egin Y, et al. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism and pseudoexfoliation glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1815-1818.
- [50] Mossböck G, Renner W, El-Shabrawi Y, et al. TNF-alpha -308 G > A and -238 G > A polymorphisms are not major risk factors in Caucasian patients with exfoliation glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 518-522.
- [51] Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, et al. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(1): 41-46. doi:10.1016/S0002-9394(03)00077-1.
- [52] Turacli ME, Tekeli O, Ozdemir F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T and homocysteine level in Turkish patients with pseudoexfoliation[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 33(5): 505-508. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.

(收稿日期:2015-03-21)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊和中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,96面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发售,欢迎到各地邮局或直接与本编辑部联系订阅。联系电话:0371-65580157。

(本刊编辑部)