

原发性闭角型青光眼的基因学研究进展

段觉昵 综述 张铭志 审校

【摘要】 原发性闭角型青光眼(PACG)是具有很强遗传倾向的复杂眼病,在全球范围内 PACG 患者中以亚洲人居多,且女性占大多数。目前 PACG 发病的分子生物学机制研究已引起关注,研究方法多采用关联分析或全基因组关联研究(GWAS),但迄今为止其发病机制仍未清晰阐明,PACG 的遗传学研究还面临许多挑战。目前已有个别可疑候选基因和最新报道的 3 个易感基因位点被证实与 PACG 发病有关,已发表的相关基因研究报道也很少。但是,研究发现一些与 POAG 有关的基因与 PACG 发病具有相关性;另一方面,因为 PACG 患者眼部具有特殊的解剖生物学特征,因此一些参与眼球发育或与眼轴改变调控的基因也陆续被报道,并在部分特定人群中发现了基质金属蛋白酶(MMPs)、肝细胞生长因子(HGF)等与 PACG 之间的关联。此外,应用 GWAS 技术对 PACG 患者进行的分子遗传学研究也有望取得新的突破。

【关键词】 闭角型青光眼/遗传学; 疾病遗传易感性/基因学; 全基因组关联研究/方法; 单核苷酸多态性; 危险因素

Advances in molecular genetic study on primary angle-closure glaucoma Duan Jueni, Zhang Mingzhi. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University, The Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, China
Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: zmsz@jsiec.org

【Abstract】 Primary angle-closure glaucoma (PACG) is a group of complex ophthalmic disorders with genetic heterogeneity. PACG appears to be more frequently occurred in Asian population and females worldwide. Recently, some studies tried to find the possible pathogenesis of PACG from biomolecular level, some association analysis and genome-wide association study (GWAS) technique have been used to illustrate the mechanism of PACG. But so far its pathogenesis still is not yet elucidated, there are much more puzzles in molecular genetic study on PACG. Up to now, only a few uncertain genes and three new susceptibility loci were reported to be associated with PACG and only 40 literature were published. However, some genes referred to POAG display a close association with PACG. As eyes with PACG tend to share certain anatomic biometric characteristics, the associations between PACG and several genes, such as matrix metalloproteinases (MMPs) and hepatocyte growth factor (HGF), which involve in the modulation of eye growth. Besides, GWAS shows us another way to find out the PACG-associated genes. So they may become novel breakthroughs for PACG genetic study.

【Key words】 Glaucoma, angle-closure/genetics; Genetic predisposition to disease/genetics; Genome-wide association study/methods; Polymorphism, single nucleotide; Risk factors

近年来,随着分子生物学技术的发展,国内外研究者针对原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)开展了相关分子遗传学研究,试图从分子水平来揭示 PACG 的发病机制并有了一些新的发现,但到目前为止,这个领域的研究仍较少。PACG 是一类由多因素影响的复杂性眼病,可能涉及多基因机制,因此与 PACG 相关的致病基因研究仍存在一些难题。本文对 PACG 相关研究背景及基因研究进展进行概述。

1 PACG 的流行病学

青光眼是全球首位致不可逆盲的眼病^[1]。据统计,2010 年全球青光眼患者约有 6 050 万,其中闭角型青光眼(angle-closure glaucoma, ACG)占 26%,70% 为女性患者,到 2020 年,全球青光眼患者预计增加到 7 960 万,ACG 患者将增加到 2 100 万^[2],PACG 的全球患者数也将在未来 10 年内不断增加^[3]。2011 年,中国 PACG 患者约为原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者的 2 倍,仍是主要的青光眼类型^[4],预计 2020 年中国 PACG 患者将达到 1 009 万^[5]。2012 年,欧洲、英国、美国的欧洲籍 PACG 患者也分别达 160 万、13 万和

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.017

作者单位:515041 汕头大学医学院附属汕头国际眼科中心

通信作者:张铭志,Email:zmsz@jsiec.org

58 万,并且预计 10 年内将分别增长 9%、19% 和 18%^[6]。PACG 的发生率有明显的种族差异,亚洲人发生 PACG 的危险度高于其他人种,占全球 PACG 患者的 87%,在中国的双侧盲青光眼患者中,PACG 患者的比例约为 91%^[7]。然而,在 PACG 患病率逐年升高的情形下,PACG 的早期诊断和治疗方法学研究进展仍然有限。

2 PACG 的解剖学结构特征

目前,PACG 的新定义在国际上已得到公认,PACG 分为可疑原发性房角关闭(primary angle closure suspects,PACS)、原发性房角关闭(primary angle closure,PAC)和 PACG^[8]。因此,要诊断为 PACG,须具有房角关闭、高眼压的特征,并伴有青光眼特征性神经病变及视野缩小^[9]。PACG 的危险因素包括年龄、性别、种族、解剖结构和基因因素^[10-11]。PACG 患者眼部特殊的解剖生物学特征包括前房浅、房角狭窄、晶状体增厚和位置靠前、眼轴短以及远视性屈光不正^[12],这些都可能与基因和遗传因素有关。从解剖结构上来看,PACG 是由于虹膜小梁网的接触造成小梁网处房水外流通道的堵塞所致^[1],但其发病可能包括多种分子生物学机制。

3 PACG 的基因学研究

研究者们发现青光眼是具有高度遗传异质性的复杂眼病,存在基因位点突变^[13],而 PACG 的亚型可能也具有遗传特性。Wang 等^[14]研究报道,PACG 患者一级亲属的发病率为普通人的 6~9 倍;Amersinghe 等^[15]研究发现,在中国 PACG 患者的兄弟姐妹中,具有房角狭窄解剖特征表现型的可能性约为 50%,说明遗传因素是 PACG 的危险因素之一,其遗传方式主要为常染色体显性遗传或多基因遗传^[16],但其致病基因尚不清楚,迄今为止仅报道了个别可疑的候选基因和最新的 3 个易感位点。

3.1 POAG 相关基因与 PACG

由于 PACG 与 POAG 同为青光眼的亚型,二者在分子机制方面可能存在共同点,一些与 POAG 有关的基因也引起了研究者的关注。

3.1.1 MYOC 基因与 PACG MYOC 基因是已确定的青光眼相关基因,全球 3%~5% POAG 患者的发病与 MYOC 基因的突变相关。MYOC 基因位于 1 号染色体 q21~q31 上,由 3 个外显子组成,其突变主要发生在第 3 段外显子上,但它引发 POAG 的机制尚不清楚。Aung 等^[17]在中国人群中进行研究,但未发现 MYOC 基因突变与原发性慢性闭角型青光眼(chronic primary angle-closure glaucoma,CPACG)之间的关联,但 Jin 等^[18]却发现 MYOC rs183532 与中国汉族人群 PACG 发病风险增加相关。

3.1.2 CYP1B1 基因与 PACG 作为 POAG 的候选基因之一,CYP1B1 基因的突变发生率在西班牙、南印度、东印度 POAG 患者中分别为 10.9%、10.8% 和 4.5%;Chakrabarti 等^[19]发现 CYP1B1 基因在 PACG 患者中也存在突变,但与 PACG 之间的关联还需要进一步研究;Abu-Amro 等^[20]在 29 例中东阿拉伯人 PACG 患者的核基因(MYOC、OPTN、CYP1B1、WDR36、OPAI、

OPA3)中未找到青光眼相关基因的突变,提示这部分 PACG 人群的解剖因素在发病过程中的决定作用可能大于遗传因素,但该研究纳入的样本量较小,研究结果具有一定的局限性。代小华等^[21]在一中国 PACG 家系患者中发现了 MYOC 和 CYP1B1 2 种基因的改变,提示二者对 PACG 的发生可能发挥协同作用,且 PACG 和 POAG 可能存在相同的发病机制。Huang 等^[22]在中国 343 例 PACG 患者中发现 MYOC、WDR36、OPAI 基因突变发生率分别为 0.8%、3.8% 和 1.5%,提示其与 PACG 可能存在相关性。

3.1.3 NTF4、VAV2、VAV3 基因与 PACG NTF4 基因位于 19q13.33 位点上,由 2 个外显子组成,编码 210 氨基酸中的一个蛋白,神经生长因子 4(neurotrophin-4,NTF4)蛋白与神经细胞的存活有关,突变的 NTF4 基因可能导致神经生长因子功能的缺失^[23]。现已确定 NTF4 基因与 POAG 有关,但其突变频率较低,在中国 POAG 患者中约占 0.6%,在欧洲 POAG 患者中约占 1.7%^[24]。VAV 蛋白则是癌基因 Dbl 蛋白家族成员之一,包括 VAV1、VAV2 和 VAV3,其中 VAV2、VAV3 基因可能与慢性房角关闭和眼压升高有关,亦是 POAG 的可疑候选基因^[25]。然而,2010 年在印度人群的 141 例 POAG 患者和 111 例 PACG 患者中未找到这 3 种基因与青光眼之间的关联^[26]。2013 年,Awadalla 等^[27]在 106 例尼泊尔 PACG 患者中发现 CYP1B1 和 NTF4 基因与 PACG 存在边缘相关性,经 Bonferroni 校正后亦未得到证实。

3.1.4 白细胞介素 1 基因与 PACG 白细胞介素 1(interleukin-1,IL-1)是重要的炎性介质,可介导小梁网细胞应激反应的激活,从而起到保护性作用。编码 IL-1 的基因位于 2 号染色体 q14.2 上约 430 kb 的区域内。研究报道,在高加索人中,IL-1 与降低 POAG 发病危险度之间存在关联性,但 How 等^[28]通过病例对照研究在中国人群中并未发现 IL-1 基因与 POAG 和 PACG 的相关性。

3.1.5 转脂蛋白 E 基因与 PACG 转脂蛋白 E(apolipoprotein E,APOE)是中枢神经系统的主要载脂蛋白,可由 Müller 细胞合成后释放到玻璃体中再转运至视神经。人类 APOE 基因包括 6 种基因型,分别是 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$,以 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 为主^[29]。有研究显示,APOE 基因可能与 POAG 有一定相关性^[30]。原慧萍等^[31]于 2007 年分别对中国东北地区 POAG 和 PACG 患者与 APOE 基因的相关性进行研究,发现 APOE 基因的 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 基因型与 PACG 的发生有关,但其后 Al-Dabbagh 等^[29]在沙特阿拉伯的患者中却未发现 APOE 基因与 PACG 之间的相关性。

3.2 眼球发育相关基因与 PACG

PACG 具有短眼轴、厚晶状体等解剖特征,一些研究者认为参与眼球组织生长调控的基因与 PACG 之间可能存在一定的关联。

3.2.1 基质金属蛋白酶-9 与 PACG 细胞外基质,尤其是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)在调节眼轴长度的发育方面起重要作用^[32],其亚型 MMP-9 是一种 V 型胶原蛋白酶,可降解 IV 型胶原蛋白,由位于 MMP-9 基因中 20q11.2-q13.1

的 13 个外显子表达,可由正常的单核细胞、粒细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞等产生。*MMP-9* 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 可能会引起 *MMP-9* 基因的功能改变,影响细胞外基质的重塑^[33]。因 PACG 表现为短眼轴和眼前节结构的变化,可能与调节眼球结构重塑的结缔组织基因有关。Wang 等^[34]于 2006 年发现中国台湾人群 *MMP-9* 基因中的 SNPs rs2664538 与 PACG 有关联,发现二者间存在相关性,但 2008 年 Aung 等^[35]在新加坡人群中却未能重复出类似的结果。2009 年, Wang 等^[34]在中国 PACG 患者中发现 *MMP-9* 基因的另一 SNPs rs2250889 与 PACG 存在关联,而 rs17576 则无关联。2011 年, Awadalla 等^[36]在澳大利亚患者中发现 SNPs rs17576 和 rs3918249 与 PACG 发病间存在关联性,2013 年, Shi 等^[37]对中国汉族 PAC 患者的研究这 2 个 SNPs 与 PACG 的关联未得到验证。2014 年, Gao 等^[38]仅发现 *MMP-9* rs3918254 可能为中国 PACG 患者的易感位点, rs3918249、rs3787268、rs17577 则可能对中国汉族 PACG 患者并无明显影响。因此, *MMP-9* 基因与 PACG 之间究竟是否存在关联性及其关联的强弱等目前仍不明确。

3.2.2 生长因子与 PACG

3.2.2.1 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 位于人类基因的 7q21.1 上,由 18 个外显子和 17 个内显子组成,可调节 MMPs 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) 通路的生物活动,参与角膜上皮、虹膜、小梁网、晶状体上皮和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE)^[39-40] 的生成。

3.2.2.2 胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 参与眼轴长度的调节,还可促进 RPE 细胞的有丝分裂以及血管内皮生长因子的生成,并参与调控细胞的增生、分化和凋亡^[41-43]。

3.2.2.3 多功能生长因子

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 可激活基因的转录过程,减少蛋白水解酶的分泌,并促进蛋白酶抑制剂的分泌,促进基质蛋白的分泌与合成,它还能增加细胞基质蛋白受体的转录、翻译和加工,参与调节细胞外基质的产生,对巩膜组织的重塑发挥重要作用^[44]。

最近, Chen 等^[45]研究发现, HGF 中的 SNPs rs3735520 与眼轴长度有关, IGF-1 的 SNPs rs6214 与晶状体厚度有关。上述生长因子的作用有其共同点,即均对眼球的生长发育发挥一定的影响,可能与 PACG 相关。2011 年尼泊尔研究者发现,在 HGF 中有 4 个 SNPs 与 PACG 有较强的相关性,分别是 rs5745718、rs12536657、rs12540393 和 rs17427817^[46]。2013 年中国研究者验证了汉族 PACG 患者 HGF rs5745718 和 rs1742817 与降低 PACG 的发生风险存在关联, rs3735520 则与其无关联^[47]。另外, Inatani 等^[48]曾对 PACG 患眼房水中 TGF- β_2 的质量浓度进行测定,并未发现其质量浓度的升高,截至目前关于二者之间的关联性尚未得到分子遗传学研究的证实。

3.3 PACG 的全基因组关联研究

研究者们通过全基因组关联研究 (genome-wide association

study, GWAS) 对 3 771 例 PACG 患者及 18 551 名正常对照者进行对照研究,第一阶段纳入来自新加坡、中国香港、印度、马来西亚和越南的 1 854 例 PACG 患者和 9 608 名正常对照者,第二阶段则对中国大陆、新加坡、印度、沙特阿拉伯和英国的 1 917 例 PACG 患者和 8 943 名正常对照者进行重复实验。研究选取了 12 个基因位点上的 15 个 SNPs, 结果发现 4 个与 PACG 相关的易感位点,分别为 *PLEKHA7* 基因中的 rs11024102、*COL11A1* 基因中的 rs3753841 以及位于 8 号染色体长臂上的 *ST18* 和 *PCMTD1* 基因中间的 rs1015213^[49]。*PLEKHA7* 基因负责编码血小板白细胞 C 激酶底物同源区域-含蛋白 7, 此蛋白是维持黏合连接稳定的关键,在青光眼相关的眼组织结构,如睫状体、虹膜、房水引流系统和脉络膜中有重要作用,是防止液体渗漏的屏障,可调节细胞的旁渗透性,可能参与与异常房水动力学有关的房角关闭过程^[50-52]。*COL11A1* 基因编码 XI 型胶原蛋白 2 条 α 链中的 1 条,其突变可能导致巩膜的纤维胶原蛋白排列异常,与轴性近视的发生相关,而 PACG 多表现为短眼轴以及浅前房,*COL11A1* 基因的表达变化可能与轴性近视相反,且人眼小梁网细胞中也发现有 *COL11A1* 基因的表达,可能参与调节房水的流出^[53-54]。*ST18* 基因则是抑制肿瘤基因,在乳腺癌细胞中其表达水平显著下调,参与细胞凋亡和炎症反应的调节^[55]。*PCMTD1* 基因对-L-异天冬氨酸 O-甲基转移酶域-含蛋白 1 进行编码,其功能尚不清楚;而位于 *PCMTD1* 和 *ST18* 基因之间的 SNPs rs1015213 的连锁不平衡区域扩展到了 *PCMTD1* 中却不在 *ST18* 中,提示在这个位点上 *PCMTD1* 基因更有可能是 PACG 的候选易感基因^[49]。但这些研究仅能解释 PACG 发病的可能机制,仅发现了可能的易感基因。随后, Chen 等^[56]在中国汉族 606 例 PACG 患者、378 例 PAC 患者和 922 名正常对照者中证实 *COL11A1* rs1676486、rs12138977, *PLEKHA7* rs216489、rs11024102 与增加 PACG 和 PAC 发病风险显著相关。

前房深度是 PACG 发病的关键因素之一,如前房深度 < 2.8 mm 比 ≥ 3 mm 的眼球更具房角关闭倾向^[57],浅前房对青光眼视神经病变的发展具有一定的影响^[58]。上述 GWAS 研究者们为进一步寻找与前房深度相关的基因突变及确认该突变对 PACG 发病风险的影响,对来自新加坡的 1 752 名印第安人和 1 860 名马来西亚人、872 名中国北京人进行了前房深度和眼轴长度测定,并运用 GWAS 技术发现 3 号染色体上的 *ABCC5* rs1401999 与前房深度及眼轴均具相关性,同时在 4 276 例 PACG 患者和 18 801 名正常对照者中验证了 *ABCC5* rs1401999 与增加 PACG 发病风险有关^[59]。

3.4 与 PACG 相关的其他候选基因

除上述几种基因外,部分研究对与 PACG 相关的可能易感或候选基因进行分析,认为 *PDI5* rs11720822、*LOXLI*、*CHX10*、*MFRP* 基因与 PACG 的关联未得到验证^[60-62],另一部分研究发现 *PRSS56*、*eNOS* SNP rs3793342、*MFRP* rs3814762、*HSP70* rs1043618、*MTHFR* C677T、线粒体 DNA 单倍体型 preHV1 以及 R0a 和 J 可能与 PACG 的发生存在关联^[27,37,63-66],此外,研究认为 *CALCRL* 基因与 APACG 的发病存在关联性,但与 CPACG 发病则无关联^[67]。2012 年, Awadalla 等^[68]再次发现了 *CALCRL*

基因与 PACG 之间关联的证据,并发现在 PACG 患者的虹膜中 SPARC 蛋白表达量明显增加,提示 SPARC 蛋白可能参与 PACG 的生物学改变。

4 总结

综上所述,目前关于 PACG 相关分子的遗传学研究还很少,这些研究多分散于不同人种和地区,相关基因与 PACG 之间的关联性仍不十分清楚,研究结果的可重复性较差,得出的结论具有一定的局限性。利用最新的 GWAS 技术虽发现了 3 个易感位点与 PACG 相关,但由于患者个体间存在差异性,研究结果是否具有普遍代表性仍有待进一步确定。PACG 的发病机制复杂,可能与基因、环境等多种因素的共同作用有关,其致病基因亦尚未完全明确,要找出能解释其发病的具体机制还面临着许多挑战,也还需要进行更多的研究工作。

参考文献

- [1] Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, et al. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40 (4) : 341-349. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x.
- [2] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90 (3) : 262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
- [3] Friedman DS, Foster PJ, Aung T, et al. Angle closure and angle-closure glaucoma: what we are doing now and what we will be doing in the future [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40 (4) : 381-387. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02774.x.
- [4] Cheng JW, Cheng SW, Ma XY, et al. The prevalence of primary glaucoma in mainland China [J]. *J Glaucoma*, 2013, 22 (4) : 301-306. doi:10.1097/IJG.0b013e31824083ca.
- [5] 陈翔宇, 才瑜. 原发性闭角型青光眼的流行病学研究及分类现状 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 47 (10) : 949-952. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.10.019.
- [6] Day AC, Baio G, Gazzard G, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96 (9) : 1162-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301189.
- [7] Yip JL, Foster PJ. Ethnic differences in primary angle-closure glaucoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006, 17 (2) : 175-180. doi:10.1097/01.icu.0000193078.47616.aa.
- [8] Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86 (2) : 238-242. doi:10.1136/bjo.86.2.238.
- [9] Sihota R. Classification of primary angle closure disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011, 22 (2) : 87-95. doi:10.1097/ICU.0b013e328343729f.
- [10] Yong VK, Umapathi T, Aung T, et al. Systemic autonomic function in subjects with primary angle-closure glaucoma: a comparative study of symptomatic and asymptomatic disease presentation [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2004, 32 (2) : 137-141. doi:10.1111/j.1442-9071.2004.00791.x.
- [11] Amerasinghe N, Aung T. Angle-closure: risk factors, diagnosis and treatment [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 173 : 31-45. doi:10.1016/S0079-6123(08)01104-7.
- [12] Liang Y, Friedman DS, Zhou Q, et al. Prevalence and characteristics of primary angle-closure diseases in a rural adult Chinese population: The Handan Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (12) : 8672-8679. doi:10.1167/iovs.11-7480.
- [13] 孙兴怀, 陈宇虹. 期待青光眼基因研究的突破 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29 (6) : 481-484. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.06.001.
- [14] Wang N, Wu H, Fan Z. Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western populations [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115 (11) : 1706-1715. doi:10.3760/j.issn:0366-6999.2002.11.024.
- [15] Amerasinghe N, Zhang J, Thalamuthu A, et al. The heritability and sibling risk of angle closure in Asians [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (3) : 480-485. doi:10.1016/j.ophtha.2010.06.043.
- [16] 钟华, 余敏斌. 原发性闭角型青光眼流行病学研究进展 [J]. *眼科学报*, 2007, 23 (3) : 186-192. doi:10.3969/j.issn.1000-4432.2007.03.010.
- [17] Aung T, Yong VH, Chew PT, et al. Molecular analysis of the myocilin gene in Chinese subjects with chronic primary-angle closure glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (4) : 1303-1306. doi:10.1167/iovs.04-1163.
- [18] Jin X, Wang DJ, Qu LH, et al. Haplotype analysis of association of the MYOC gene with primary angle-closure glaucoma in a Han Chinese population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19 (1) : 3-8.
- [19] Chakrabarti S, Devi KR, Komatireddy S, et al. Glaucoma-associated CYP1B1 mutations share similar haplotype backgrounds in POAG and PACG phenotypes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (12) : 5439-5444. doi:10.1167/iovs.07-0629.
- [20] Abu-Amero KK, Morales J, Osman MN, et al. Nuclear and mitochondrial analysis of patients with primary angle-closure glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (12) : 5591-5596. doi:10.1167/iovs.07-0780.
- [21] 代小华, 聂尚武, 柯铁, 等. 中国闭角型青光眼病一家系 MYOC 和 CYP1B1 基因两突变分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25 (5) : 493-496. doi:10.3321/j.issn:1003-9406.2008.05.001.
- [22] Huang X, Li M, Guo X, et al. Mutation analysis of seven known glaucoma-associated genes in Chinese patients with glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (6) : 3594-3602. doi:10.1167/iovs.14-13927.
- [23] Chen LJ, Ng TK, Fan AH, et al. Evaluation of NTF4 as a causative gene for primary open-angle glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 1763-1772.
- [24] Vithana EN, Nongpiur ME, Venkataraman D, et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 1640-1645.
- [25] Fujikawa K, Iwata T, Inoue K, et al. VAV2 and VAV3 as candidate disease genes for spontaneous glaucoma in mice and humans [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5 (2) : e9050 [2014-04-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816215/>. doi:10.1371/journal.pone.0009050.
- [26] Rao KN, Kaur I, Parikh RS, et al. Variations in NTF4, VAV2, and VAV3 genes are not involved with primary open-angle and primary angle-closure glaucomas in an Indian population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (10) : 4937-4941. doi:10.1167/iovs.10-5553.
- [27] Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, et al. Association of eNOS polymorphisms with primary angle-closure glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (3) : 2108-2114. doi:10.1167/iovs.12-11391.
- [28] How AC, Aung T, Chew X, et al. Lack of association between interleukin-1 gene cluster polymorphisms and glaucoma in Chinese subjects [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (5) : 2123-2126. doi:10.1167/iovs.06-1213.
- [29] 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.
- [30] Fan BJ, Wang DY, Fan DS, et al. SNPs and interaction analyses of myocilin, optineurin, and apolipoprotein E in primary open angle glaucoma patients [J]. *Mol Vis*, 2005, 11 : 625-631.
- [31] 原慧萍, 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. doi:10.3760/j.issn:0412-4081.2007.05.008.
- [32] Siegwart JT Jr, Norton TT. Selective regulation of MMP and TIMP mRNA levels in tree shrew sclera during minus lens compensation and recovery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (10) : 3484-3492. doi:10.1167/iovs.05-0194.

- [33] Cong Y, Guo X, Liu X, et al. Association of the single nucleotide polymorphisms in the extracellular matrix metalloprotease-9 gene with PACG in southern China[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 1412-1417.
- [34] Wang J, Chiang TH, Shih YF, et al. The association of single nucleotide polymorphisms in the MMP-9 genes with susceptibility to acute primary angle closure glaucoma in Taiwanese patients[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1223-1232.
- [35] Aung T, Yong VH, Lim MC, et al. Lack of association between the rs2664538 polymorphism in the MMP-9 gene and primary angle closure glaucoma in Singaporean subjects[J]. *J Glaucoma*, 2008, 17(4): 257-258. doi:10.1097/IJG.0b013e31815c3aa5.
- [36] Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1420-1424.
- [37] Shi H, Zhu R, Hu N, et al. Association of frizzled-related protein (MFRP) and heat shock protein 70 (HSP70) single nucleotide polymorphisms with primary angle closure in a Han Chinese population: Jiangsu Eye Study[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 128-134.
- [38] Gao XJ, Hou SP, Li PH. The association between matrix metalloprotease-9 gene polymorphisms and primary angle-closure glaucoma in a Chinese Han population[J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(3): 397-402. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.02.
- [39] Grierson I, Heathcote L, Hiscott P, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor in the eye[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2000, 19(6): 779-802. doi:10.1016/s1350-9462(00)00015-x.
- [40] Yanovitch T, Li YJ, Metlapally R, et al. Hepatocyte growth factor and myopia: genetic association analyses in a Caucasian population[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 1028-1035.
- [41] Zhu X, Wallman J. Opposite effects of glucagon and insulin on compensation for spectacle lenses in chicks[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 24-36. doi:10.1167/iov.08-1708.
- [42] Feldkaemper MPNI, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful stimulator of axial myopia in chicks[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 13-23. doi:10.1167/iov.08-1702.
- [43] Weng CY, Kothary PC, Verkade AJ, et al. MAP kinase pathway is involved in IGF-1-stimulated proliferation of human retinal pigment epithelial cells (hRPE) [J]. *Curr Eye Res* 2009, 34(10): 867-876. doi:10.3109/02713680903177890.
- [44] Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The TGFbeta1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 698-703.
- [45] Chen JH, Chen H, Huang S, et al. Endophenotyping reveals differential phenotype-genotype correlations between myopia-associated polymorphisms and eye biometric parameters[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 765-778.
- [46] Awadalla MS, Thapa SS, Burdon KP, et al. The association of hepatocyte growth factor (HGF) gene with primary angle closure glaucoma in the Nepalese population[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2248-2254.
- [47] Jiang Z, Liang K, Ding B, et al. Hepatocyte growth factor genetic variations and primary angle-closure glaucoma in the Han Chinese population[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60950 [2014-05-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621997/>. doi:10.1371/journal.pone.0060950.
- [48] Inatani M, Tanihara H, Katsuta H, et al. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239(2): 109-113. doi:10.1007/s004170000241.
- [49] Vithana EN, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1142-1146. doi:10.1038/ng.2390.
- [50] Pulimeno P, Bauer C, Stutz J, et al. PLEKHA7 is an adherens junction protein with a tissue distribution and subcellular localization distinct from ZO-1 and E-cadherin[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12207 [2014-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924883/>. doi:10.1371/journal.pone.0012207.
- [51] Tian B, Geiger B, Epstein DL, et al. Cytoskeletal involvement in the regulation of aqueous humor outflow[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 619-623.
- [52] Quigley HA, Friedman DS, Congdon NG, et al. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2003, 12(2): 167-180. doi:10.1097/00061198-200304000-00013.
- [53] Richards AJ, Yates JR, Williams R, et al. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (X1) collagen[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(9): 1339-1343. doi:10.1093/hmg/5.9.1339.
- [54] Michael I, Shmoish M, Walton DS, et al. Interactions between trabecular meshwork cells and lens epithelial cells: a possible mechanism in infantile aphakic glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 3981-3987. doi:10.1167/iov.08-1674.
- [55] Jandrig B, Seitz S, Hinzmann B, et al. ST18 is a breast cancer tumor suppressor gene at human chromosome 8q11.2[J]. *Oncogene*, 2004, 23(57): 9295-9302. doi:10.1038/sj.onc.1208131.
- [56] Chen Y, Chen X, Wang L, et al. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a Han Chinese population[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3797-3802. doi:10.1167/iov.14-14370.
- [57] Lavanya R, Wong TY, Friedman DS, et al. Determinants of angle closure in older Singaporeans[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(5): 686-691. doi:10.1001/archoph.126.5.686.
- [58] Aung T, Nolan WP, Machin D, et al. Anterior chamber depth and the risk of primary angle closure in 2 East Asian populations[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(4): 527-532. doi:10.1001/archoph.123.4.527.
- [59] Nongpiur ME, Khor CC, Jia H, et al. ABC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma[J/OL]. *PLoS Genet*, 2014, 10(3): e1004089 [2014-06-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945113/>. doi:10.1371/journal.pgen.1004089.
- [60] Chakrabarti S, Rao KN, Kaur I, et al. The LOXL1 gene variations are not associated with primary open-angle and primary angle-closure glaucomas[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6): 2343-2347. doi:10.1167/iov.07-1557.
- [61] Aung T, Lim MC, Wong TT, et al. Molecular analysis of CHX10 and MFRP in Chinese subjects with primary angle closure glaucoma and short axial length eyes[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1313-1318.
- [62] Ayub H, Micheal S, Akhtar F, et al. Association of a polymorphism in the BIRC6 gene with pseudoexfoliative glaucoma[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105023 [2014-05-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4132048/>. doi:10.1371/journal.pone.0105023.
- [63] Michael S, Qamar R, Akhtar F, et al. C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 661-665.
- [64] Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM, et al. The role of mitochondrial haplogroups in glaucoma: a study in an Arab population[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 518-522.
- [65] Abu-Amero KK, Gonzalez AM, Osman EA, et al. Susceptibility to primary angle closure glaucoma in Saudi Arabia: the possible role of mitochondrial DNA ancestry informative haplogroups[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2171-2176.
- [66] Jiang D, Yang Z, Li S, et al. Evaluation of PRSS56 in Chinese subjects with high hyperopia or primary angle-closure glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 2217-2226.
- [67] Cao D, Liu X, Guo X, et al. Investigation of the association between CALCRL polymorphisms and primary angle closure glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2202-2208.
- [68] Awadalla MS, Burdon KP, Thapa SS, et al. A cross-ethnicity investigation of genes previously implicated in primary angle closure glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 2247-2254.

(收稿日期:2014-12-24)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)