

## 青光眼的分子遗传学研究进展

周晓敏 综述 樊宁 刘旭阳 审校

**【摘要】** 青光眼是主要致盲眼病,青光眼性视神经退行性病变的特征表现为视网膜神经节细胞(RGCs)凋亡、视神经萎缩和视野缺损,眼压升高是青光眼视神经结构和功能损害主要的危险因素。原发性开角型青光眼(POAG)、慢性闭角型青光眼(CACG)以及剥脱性青光眼(XFG)是全球范围常见的青光眼类型。青光眼受遗传因素、环境因素的共同影响,其中遗传因素在几种主要类型的青光眼发病中均发挥重要作用。近年来,随着人类遗传学研究的快速发展和研究技术的不断提高,人们对青光眼的发病基础有了更多的认识,在青光眼发病相关的基因研究方面取得了较大的进步,一些致病基因及其致病机制相继被揭示。本文中对 POAG、CACG、XFG 及其他类型青光眼的分子遗传学研究进展进行综述。

**【关键词】** 人类;青光眼/遗传学;突变;青光眼/病因学

**Advances in molecular genetics of glaucoma** Zhou Xiaomin, Fan Ning, Liu Xuyang. Ophthalmic Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com

**[Abstract]** Glaucoma is the most common cause of irreversible blindness worldwide. The major performances of glaucoma optic neuropathy are progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs), specific visual field defect and optic atrophy induced by elevated intraocular pressure. Glaucoma primarily includes primary open angle glaucoma (POAG), chronic angle-closure glaucoma (CACG) and exfoliation glaucoma (XFG). Recent studies showed that genetic factor and environmental factor participate in the pathogenesis of glaucoma, and the contributions of genetic factor to glaucoma are widely concerned, and some disease-causing gene and their pathogenic mechanisms are sequentially announced. A comprehensive discussion of the advances in molecular genetics of glaucoma is included in this paper.

**[Key words]** Humans; Glaucoma/genetics; Mutation; Glaucoma/etiology

青光眼是常见的不可逆性致盲眼病,包含多种类型,其中原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)、原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)以及剥脱性青光眼(exfoliation glaucoma, XFG)较多见<sup>[1]</sup>。遗传因素在大多数类型青光眼的发病机制中起重要作用,目前国内外关于青光眼的分子遗传研究已引起较多关注,特别是 20 世纪后期,随着基因组学及后基因组学的迅猛发展,一整套的序列和结构分析工具、注释工具、基因表达分析工具及专门的序列数据库软件的广泛应用,荧光标记核酸自动测序仪的普遍使用、全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)、全外显子组测序、全基因组测序等新技术得到越来越多的应用,这为青光眼的分子遗传机制研究提供了新的方法学和途径。

### 1 POAG

POAG 是常见的青光眼类型,以眼压升高、房角开放为主要特征,20 世纪 90 年代的统计数字表明其在西方国家占青光眼患者总数的 50% 以上<sup>[2]</sup>。目前已确定肌纤蛋白(myocilin, MYOC)基因、视神经病变诱导反应蛋白基因(optic neuropathy inducing gene, OPTN)和 WDR36(WD40 repeat 36)基因与 POAG 发病密切相关,神经营养素 4 基因(neurotrophin 4, NTF4)是新发现的可能与 POAG 相关的基因,但是这些基因只能解释全球不到 10% 的 POAG 患者的发病原因。近年来的研究发现很多与 POAG 相关的遗传因子,这些遗传因子的变化包括 DNA 序列的改变及 DNA 片段的重复或缺失等。遗传因子虽然可以提高患病风险,但不一定是致病的直接原因,其机制还有待深入研究。以下对上述 4 种基因和相关遗传因子(其他相关基因和基因拷贝数)与 POAG 关系的研究进展进行综述。

#### 1.1 MYOC 基因

Sheffield 等<sup>[3]</sup>于 1993 年通过用短串联重复序列标记对青少年型开角型青光眼(juvenile open angle glaucoma, JOAG)家系

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.016

作者单位:518040 暨南大学附属深圳市眼科医院眼科 眼科学研究室(周晓敏,现在四川大学华西医院眼科)

通信作者:刘旭阳,Email:xliu1213@126.com

进行连锁分析,首次将染色体 1q-连接的开角型青光眼(chromosome 1q-linked open angle glaucoma, *GLCIA*)基因定位于 1q21-q31。Stone 等<sup>[4]</sup>根据酵母人工染色体序列标志目录图(yeast artificial chromosome sequence tagged site content mapping, YAC STS)和放射杂交图,确定 *TXGPI*、*APTILG1* 及小梁网诱导的糖皮质激素反应蛋白基因(trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein, *TIGR*)为青光眼的 3 个致病候选基因。通过对 JOAG 家系的突变研究,未发现 *APTILG1* 基因的突变,而通过同样的方法检测到 *TIGR* 基因的突变,从而证实 *TIGR* 基因为青光眼的相关基因,命名为 *MYOC* 基因<sup>[5]</sup>。与 *MYOC* 基因相关的青光眼具有常染色体显性遗传的特征。*MYOC* 基因突变最初是在 JOAG 以及 POAG 患者中发现的,患者多伴有高眼压,常需要手术治疗<sup>[6]</sup>,全球有 3% ~ 5% 的 POAG 是由 *MYOC* 基因突变引起的<sup>[7-8]</sup>。*MYOC* 基因由 3 个外显子和 2 个内含子组成,3 个外显子分别由 604、126 以及 782 个碱基对组成,2 个内含子将其分开<sup>[9]</sup>。5 kb 的启动子区域含有多个与基因调控有关的反应元件,主要包括激活蛋白 1(activator protein-1, AP-1)、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、切应力反应性元件(shear stress responsive element, SSRE)、甲状腺激素反应元件(thyroidhormone elements, TRE)和糖皮质激素结合点。上述位于 *TIGR* 基因启动子区域的重要基元序列对 *TIGR* 基因表达的调控作用仍在研究中。

*MYOC* 基因的 cDNA 大小为 2 kb,其编码产物属于黏蛋白/糖蛋白(504 氨基酸),以糖基化和非糖基化 2 种形式存在,相对分子质量分别为 66 000 和 55 000。*MYOC* 基因的结构与功能包括:(1)亮氨酸拉链重复结构,与 *MYOC* 蛋白寡聚体形成有关。(2)糖胺聚糖启动点,与 *MYOC* 蛋白、糖胺聚糖及其他蛋白相互作用有关。(3)糖基化点,与 *MYOC* 蛋白翻译后处理有关。(4)信号序列用于蛋白分泌。(5)硫酸乙酰肝素结合点,与细胞表面和周围环境相互作用有关。另外,还有透明质酸结合点。(6)在第三外显子区域存在与嗅素高度同源区。嗅素基因编码产物为嗅神经上皮细胞外基质的主要组成成分,至今已报道了 200 多个 *MYOC* 基因序列改变([www.myocilin.com](http://www.myocilin.com)),其中约 40% 为致病性突变,约 90% 位于第 3 外显子的嗅素同源区域。(7)在 N 端存在与肌球蛋白重链同源区。*MYOC* 基因在眼部组织中广泛表达,除了在小梁细胞发现了 *MYOC* 基因外,在睫状体中也分离出该基因的 cDNA。目前已在小梁细胞、角膜上皮、角膜内皮、角膜基质、房水、虹膜、巩膜、睫状肌、晶状体上皮、筛板、视网膜以及视神经等组织中发现了 *MYOC* 基因的表达。尽管人体的眼部组织和非眼部组织均有 *MYOC* 基因的表达,但 POAG 是唯一报道与 *MYOC* 基因相关的表型<sup>[10]</sup>。*MYOC* 基因突变如何造成高眼压及 POAG 的机制目前尚不明确,但其突变致病的机制似乎并非由 *MYOC* 基因的单倍剂量不足和过表达所致<sup>[8,10]</sup>,因为 *MYOC* 基因缺失和过表达的动物模型均未发生青光眼。那么 *MYOC* 基因的突变是通过何种途径造成 POAG 的呢? *MYOC* 蛋白的功能目前尚不清楚。*MYOC* 蛋白是分泌性蛋白,根据 *MYOC* 基因 cDNA 结构特点以及其在眼部的分布情况,推测 *MYOC* 蛋白可能通过以下几种途径参与 POAG

的发病过程:(1)通过在小梁网聚集增加房水流出的阻力。*MYOC* 蛋白除结合于细胞表面外,还可以与糖胺聚糖、透明质酸及其他一些糖蛋白(如纤维连接蛋白、层黏连蛋白等)相互结合形成无定型基质,分布于小梁组织中,参与形成对房水流出的阻力。体外培养的小梁细胞在糖皮质激素作用下,于培养液中大量出现修饰后 *MYOC* 蛋白。眼内在某种因素(环境/遗传)诱导下生成的这种蛋白或蛋白复合物亦可能分布于小梁网间隙及近管组织区域,而成为房水流出受阻、眼压升高的病理基础。(2)*MYOC* 蛋白可能通过影响葡萄膜-巩膜途径而对房水的外流产生影响。已证实 *MYOC* 蛋白在睫状肌中表达,因此推测 *MYOC* 蛋白有可能通过影响睫状肌进而对房水经葡萄膜-巩膜途径外流产生影响。(3)*MYOC* 蛋白对视神经的影响。最初人们认为 *MYOC* 基因是通过影响小梁网的功能而对青光眼的发病产生影响,但目前发现其还可能通过其他途径对青光眼的发病产生影响<sup>[11]</sup>。Karali 等<sup>[12]</sup>发现 *MYOC* 蛋白在巩膜筛板、视神经、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)轴突以及星形胶质细胞中均有表达,推测 *MYOC* 蛋白可能在巩膜筛板对视神经轴突的功能及存活产生影响。Swiderski 等<sup>[13]</sup>发现在视神经鞘及血管周围组织中有 *MYOC* 蛋白的表达,认为 *MYOC* 蛋白有可能通过改变视神经的结构、代谢以及营养而增加视神经对青光眼损害的易感性,导致青光眼视神经损害。

## 1.2 OPTN 基因

*OPTN* 基因是继 *MYOC* 基因后第 2 个被发现的 POAG 致病基因,与正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)的发病关系密切。1998 年, Sarfarazi 等<sup>[14]</sup>确定了 1 个新的 POAG 致病基因位点 GLC1E,位于 10p14-p15。Rezaie 等<sup>[15]</sup>报道了 GLC1E 位点上的视神经蛋白基因突变可能导致正常眼压性 POAG,发现 16.7% 的遗传性 POAG 患者可能伴有 *OPTN* 基因突变,推测 *OPTN* 基因在视神经损害过程中起保护作用。与 *MYOC* 基因相关的有高眼压的 POAG 比较, *OPTN* 基因相关青光眼眼压常正常。*OPTN* 基因共由 16 个外显子组成,其中包括 13 个编码外显子和 3 个位于 5' 非翻译区(5'-untranslated region, 5'-UTR)的非翻译外显子。*OPTN* 基因结构中有 3 个已知的重要功能域,即位于第 4 外显子和第 5 外显子的亮氨酸拉链结构、第 10 外显子和第 11 外显子的亮氨酸拉链结构及位于视神经蛋白 C 末端的锌指结构。

目前已有许多 *OPTN* 基因突变的报道。Rezaie 等<sup>[15]</sup>在 54 个成年型 POAG(多为 NTG)家系中用单链构像多态性(single stranded conformation polymorphism, SSCP)分析 *OPTN* 基因突变,发现 Glu50Lys、Premature stop(691 ~ 692 插入 AG)、Arg545Gln 和 Met98Lys 4 个突变位点,并将前 3 个确定为青光眼致病性基因突变, Met98Lys 确定为青光眼的高危多态性改变。另有研究表明,在 *OPTN* 基因所有突变中, E50K 突变是 POAG 最可能的致病突变<sup>[7]</sup>。Tang 等<sup>[16]</sup>将日本 165 例 POAG 患者、148 例 NTG 与 196 名正常人比较,发现 *OPTN* 基因有 12 种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),未发现上述 *OPTN* 基因突变,提示 *OPTN* 基因突变可能存在种族差异性。Wiggs 等<sup>[17]</sup>则认为 *OPTN* 基因突变与成人 POAG 无

关。*OPTN* 基因的突变研究以及其与 *POAG* 的关系目前存在较大争议,对不同种族和不同家系的研究得出不同的结果<sup>[18]</sup>。*Fan* 等<sup>[19]</sup>首先报道 *MYOC*、*OPTN* 基因与 *APOE* 基因之间可能存在相互作用,*Chen* 等<sup>[20]</sup>也曾报道 *MYOC* 基因与 *CYP11B* 基因之间可能存在相互作用。*Park* 等<sup>[21]</sup>报道 *OPTN* 基因的高表达可以诱导 *MYOC* 基因的过度表达,提示青光眼也可能是由多基因共同致病。近来 *OPTN* 基因突变在肌萎缩性脊髓侧索硬化症和 *Paget* 骨疾病患者中也有发现<sup>[22-23]</sup>。

*OPTN* 基因 E50K 突变致病的相关分子机制还不清楚。有报道视神经蛋白可能与 *RAB8* 蛋白、肌球蛋白 VI、铁传递蛋白受体相互作用<sup>[24]</sup>。*OPTN* 基因负向调控肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , *TNF- $\alpha$* ) 诱导的 *NF- $\kappa$ B* 信号通路的活化并影响细胞凋亡的阈值,*OPTN* 基因突变中 E50K 突变能增加视神经蛋白与固有免疫应答信号传导密切相关分子 *TANK* 结合激酶 1 (*TANK-binding kinase 1*, *TBK1*) 的结合,促进其形成复合物,从而在影响细胞凋亡的同时发挥对 *TNF- $\alpha$*  的调控作用<sup>[25]</sup>。*de Marco* 等<sup>[26]</sup>认为,具有 E50K 突变的 *OPTN* 蛋白在 *RGCs* 中过度表达会抑制 *OPTN* 蛋白向细胞核内的运输及影响线粒体膜的完整性,从而在外界压力下导致细胞凋亡。E50K 突变引起的视神经蛋白过度表达同样会引起人视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, *RPE*) 细胞和 *RGC5* 细胞株中铁转运蛋白摄取的显著损害,从而造成蛋白转运缺陷<sup>[27]</sup>。E50K 突变的转基因小鼠在发育过程中均出现细胞凋亡和视网膜变性<sup>[28]</sup>,在 *RGCs* 中能够降低蛋白酶体的活性水平,增强细胞的自我吞噬作用<sup>[29]</sup>。总之,*OPTN* 可能增加 *RGCs* 对过早死亡的敏感性,这与 *MYOC* 基因引起高血压和 *RGCs* 丢失不同。*OPTN* 基因的不同突变导致不同疾病的机制目前仍不清楚。

### 1.3 *WDR36* 基因

*WDR36* 基因是近年发现的与 *POAG* 相关的新基因,位于 5 号染色体长臂上,含有 23 个外显子,在人眼部虹膜、巩膜、睫状肌、视神经、视网膜和人体其他组织,如心脏、肝脏、胎盘等中均有表达。尽管早期研究指出,在 *POAG* 患者中 *WDR36* 基因致病突变已由 1.6% 增加至 17.0%,但没有后续的研究证明 *WDR36* 基因是青光眼的致病基因<sup>[7]</sup>。*Hauser* 等<sup>[30]</sup>报道 *WDR36* 基因突变的 *POAG* 患者表型较无该基因突变者严重,提示 *WDR36* 基因序列改变可能只是影响了 *POAG* 的易感性而不是 *POAG* 的直接致病基因。通过斑马鱼模型的研究发现,*WDR36* 蛋白是酵母 *Utp21* 的同源蛋白质,在核加工 18S rRNA 过程中起重要作用,其功能缺失后激活小鼠 *p53* 应激反应通路,所以 *p53* 通路基因突变的共遗传可能对 *POAG* 患者的 *WDR36* 基因突变产生影响<sup>[31]</sup>。研究表明,在正常眼压的转基因小鼠中发现 *WDR36* 基因突变可能直接影响 *RGCs* 的轴向生长并导致进行性视网膜退化<sup>[32]</sup>,人小梁网细胞中 *WDR36* 基因缺失可能会延缓 18S rRNA 形成并造成小梁网细胞凋亡<sup>[33]</sup>。*WDR36* 蛋白是哺乳动物细胞中的一种必需蛋白质<sup>[32]</sup>,以前有关 *WDR36* 基因的研究仅局限于 T 细胞激活和白细胞介素 2 (*interleukin-2*, *IL-2*) 的高度共调节方面,近年来的研究则转向了蛋白功能。研究认为,*WDR36* 蛋白是一个多功能蛋白,其在

加工 rRNA、维持细胞核正常形态及脑、眼、消化道的正常发育方面均发挥着一定作用<sup>[31]</sup>。

### 1.4 *NTF4* 基因

2009 年一项研究报道,在欧洲人群中 1.7% 的 *POAG* 患者存在 *NTF4* 基因突变,推测 *NTF4* 基因突变可能影响 *NTF4* 二聚体的稳定性或者影响 *NTF4* 二聚体与其受体 *TrkB* 的相互作用,提示该基因可能与青光眼发病有关<sup>[32]</sup>,但尚无后续的研究支持该观点。一个相关的欧洲病例的研究发现,正常人比患病者存在更多的 *NTF4* 基因非同义突变<sup>[34]</sup>,印度的另一研究也发现了类似的结果<sup>[32]</sup>。2010 年,有研究对中国 174 例 *POAG* 患者和 91 名正常人进行 *NTF4* 基因筛选,发现 1 例患者具有 *NTF4* 基因的新致病突变,证明 *NTF4* 基因突变在中国人人群中是一种罕见的 (发生率约为 0.6%) *POAG* 致病因素<sup>[35]</sup>。2012 年,*Chen* 等<sup>[36]</sup>通过对来自中国香港、汕头和北京的 720 例散发的 *POAG* 患者和 230 名正常人进行 *NTF4* 基因筛查,结果在 2 例患者中分别发现 p. Gly157Ala 和 p. Ala182Val 新致病突变,可见虽然 *NTF4* 基因与 *POAG* 发病相关,但其在中国人群中的突变频率很低。目前,关于 *NTF4* 基因所编码的蛋白的功能及其在 *POAG* 发病中的作用尚不清楚。

### 1.5 新报道的 *POAG* 相关基因

自 *Allingham* 等<sup>[7]</sup>对 *POAG* 遗传学研究的综述发表之后,目前已有 20 余篇与 *POAG* 遗传相关的报道,但大多数未得到重复验证。相信随着大量数据库和 *GWAS* 这样有力的研究手段在青光眼分子遗传研究中的运用,必将会发现并证明新的与 *POAG* 遗传相关的证据。第一个关于 *POAG* 的 *GWAS* 研究包含日本 827 例患者和 748 名正常人,但均未发现显著的遗传相关性<sup>[37]</sup>,此后的一个日本 *NTG* 的 *GWAS* 研究包括 305 例 *NTG* 患者和 355 名正常对照者,发现 2 号染色体上 *SRBD1* 基因的内含子 SNP rs3213787 具有遗传相关性。该研究结果近来在日本其他 *NTG* 研究中得到多次验证<sup>[32]</sup>,提示 *SRBD1* 基因在 *NTG* 中可能有重要作用。

**1.5.1 小凹蛋白基因** *Thorleifsson* 等<sup>[38]</sup>对欧洲的 *POAG* 患者进行 *GWAS* 研究,发现在 7 号染色体长臂第 31 区有 1 个与 *POAG* 显著相关的 SNP rs4236601,此结果在高加索人和中国人的研究中得到证实。SNP rs4236601 位于小凹蛋白 (*caveolin*, *CAV*) 1 和 2 之间的基因间区域,*CAV1/CAV2* 在小梁网和 *RGCs* 中均有表达,产生的人 *CAV* 是细胞表面穴样内陷中的一种主要膜内在蛋白,包括 *CAV1*、*CAV2* 和 *CAV3*,在保持细胞表面穴样内陷结构的完整性、小胞的运输、信号的传导、细胞内吞作用中起一定的作用。该基因突变为何与 *POAG* 敏感性相关仍不清楚,但研究表明 *CAV1/CAV2*、*OPTN* 以及 *MYOC* 基因似乎都与细胞内的囊泡运输有关<sup>[32]</sup>。也有研究未发现该突变与 *POAG* 的相关性,可能与研究中的样本量及人种不同有关。

**1.5.2 细胞周期素依赖性激酶抑制剂 2B 基因** 细胞周期素依赖性激酶抑制剂 2B 基因 (*cyclin dependent kinase inhibitor 2B*, *CDKN2B*) 位于 9 号染色体短臂第 21 区,编码 p15INK4B 蛋白,后者是 *CDK4* 抑制剂 (*inhibitors of CDK4*, *INK4*) 蛋白家族的成员之一,可特异性地抑制细胞周期素依赖性激酶 4 (*cyclin*

dependent kinase 4, CDK4) 和 CDK6 的催化亚单位。p15INK4B 蛋白由转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导表达,能诱导细胞周期 G<sub>1</sub> 期抑制。近期一个 GWAS 研究视盘系数的实验首次发现 *CDKN2B* 基因与 VCDR 相关,随后通过候选基因分析研究确定了其与 POAG 的患病风险相关<sup>[39-40]</sup>。Cao 等<sup>[41]</sup>在加勒比黑人和西印度群岛人中证实 *CDKN2B* 基因与 POAG 相关,Liu 等<sup>[32]</sup>也在另一个 GWAS 研究中证实了这种相关性。目前的研究证实,该基因位点还与心肌梗死、颅内动脉瘤、糖尿病、乳腺癌、子宫内膜异位、神经胶质瘤等有关<sup>[32]</sup>,基于中国人群的研究也显示 *CDKN2B* 基因与 2 型糖尿病、心肌梗死等疾病相关<sup>[42-43]</sup>,但该基因是如何参与人类不同疾病发病的机制至今仍不清楚。

**1.5.3 跨膜与卷曲螺旋域 1 基因** 跨膜与卷曲螺旋域 1 基因 (transmembrane and coiled-coil domains 1, *TMCO1*) 定位于高尔基体膜、内质网膜等,*TMCO1* 基因位于 1 号染色体长臂第 22~25 区,编码 1 个相对分子质量为 21 175 的蛋白质,含有 188 个氨基酸。Xin 等<sup>[44]</sup>报道了 *TMCO1* 基因纯合突变导致的伴面部畸形、骨骼异常、智力迟钝综合征,研究发现 *TMCO1* 基因突变与 POAG 相关<sup>[32]</sup>。不同种类的细胞,*TMCO1* 基因编码的蛋白质可定位于高尔基体、内质网或者线粒体,可能在 RGCs 的凋亡中发挥作用。

**1.5.4 SIX6 基因** 一项研究报道 14 号染色体长臂第 23 区有与 VCDR 相关的突变<sup>[32]</sup>,近来在 2 个单独的候选基因研究中发现同样位点与 POAG 患病风险相关<sup>[39-40]</sup>,这些突变均位于 *SIX1* 和 *SIX6* 的基因间非编码区域。*SIX1* 基因与果蝇的 *sine oculis* 基因同源,而 *sine oculis* 基因的突变则会导致视觉系统的发育不良,人类 *SIX1* 基因突变会导致耳聋和鳃-耳-肾综合征 (OMIM 113650),*SIX6* 基因突变则会导致鼠和人的眼球缺失<sup>[32]</sup>,*SIX6* 基因在发育中的视网膜和视神经均有表达。各项研究提示我们,*SIX6* 和/或 *SIX1* 基因可能与眼部发育有关,并导致青光眼的发生。

## 1.6 基因拷贝数与 POAG

目前研究的基因多态性主要是 SNPs 和拷贝数变异。拷贝数变异是人类基因组内从 1 kb 到多个 Mb 的 DNA 片段拷贝数的不同,包括 DNA 片段的删除、插入、复制和复合多位点的变异等类型。拷贝数变异在人类遗传疾病中扮演重要角色,它可能在遗传变异和物种进化方面比 SNPs 起着更重要的作用,是今后包括眼病在内的人类疾病的研究热点。Lehmann 等<sup>[45]</sup>于 2000 年应用 FISH 技术通过对 1 个 6 代常染色体显性遗传的青光眼家系进行调查,首次检测到 *FOXC1* 基因的突变,发现含有 *FOXC1* 基因的 6p25 染色体的复制可引起青光眼、虹膜发育不良等发育异常,于 2002 年对常染色体显性遗传的虹膜发育不良和早发青光眼 2 个家系进行研究,首次发现 6p25 重排导致的 6p25 间隙复制和缺失与眼部发育障碍共分离有关。管怀进<sup>[46]</sup>研究表明,定位于 4q25 的 *PITX2* 基因的缺失联合 *FOXC1* 基因的复制导致的青光眼预后明显差于单独 *FOXC1* 基因变异所致的青光眼。Davis 等<sup>[47]</sup>研究表明,罕见的基因拷贝数的变化在 POAG 的形成中起作用,如 *TULP3* 基因片段的缺失和

*TBK1* 基因片段的复制。由此可见,伴随人类基因组计划的完成和相关分子遗传学技术在青光眼研究领域的应用,越来越多的 POAG 相关基因及突变位点被发现。同时,与某些临床特征相关的基因也陆续在 POAG 病例中报道,例如 VCDR 相关的 *CDKN2B* 基因和 *ATOX1* 基因,中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 相关的 *ZNF469*、*COL5A1*、*AKAP13*、*COL8A2*、*AVGR8* 基因,视盘面积相关的 *TGFBR3*、*CARD10*、*CDC7* 基因等<sup>[32]</sup>,提示我们青光眼分子遗传研究中若 POAG 相关基因筛查无果,可考虑从其特殊的临床表型调查入手。

## 2 原发性先天性青光眼

原发性先天性青光眼 (primary congenital glaucoma, PCG) 又称原发性婴幼儿型青光眼,多数患者出生时已存在前房角和小梁网的发育异常,通常在 3 岁以前发病,是年轻人致盲的主要原因之一。迄今为止,通过典型家系的遗传分析共发现 3 个与 PCG 相关的基因位点,即 *GLC3A*、*GLC3B* 和 *GLC3C*,其中已经确认 *CYP11B1* 是位于 *GLC3A* 位点上的致病基因,而在其他 2 个位点上仍未找到致病基因。最近的研究报道 *LTBP2* 基因的突变可导致 PCG,该基因与 *GLC3C* 位点仅间隔 1.3 Mb<sup>[9]</sup>。Nishimura 等<sup>[48]</sup>则报道 *FOXC1* 基因可能与 PCG 相关。

### 2.1 细胞色素 P4501B1 基因

细胞色素 P4501B1 (cytochrome P4501B1, *CYP11B1*) 基因是 CYP 超家族中家族 1、亚家族 B 的唯一多肽,是一种亚铁血红素-硫醇盐单加氧酶,主要位于细胞的内质网、内质网膜和外周膜结构内,*CYP11B1* 蛋白在全身多种组织中均有表达,说明其在人类相关器官的分化、发育及功能行使中具有重要作用。*CYP11B1* 基因定位于 2p21-22,由 3 个外显子 (371、1 044 和 3 707 bp) 和 2 个内含子 (390 bp 和 3 032 bp) 组成 (GenBank 登记号为 U56428),其转录子长度为 5.1 kb,编码区从第 2 外显子开始,编码蛋白质长度为 543 氨基酸,属于膜结合蛋白。

20 世纪 90 年代中期,曾有研究用连锁分析法从 17 个土耳其家系中得到第一个 PCG 基因位点 *GLC3A*,定位于 2p21, D2S1788/D2S1325 与 D2S1356 之间的染色体区域,其中 11 个家系符合该位点;之后在 7 个吉普赛人 PCG 家系中证实了该位点,然后基于当时的 STSs 和 ESTs 数据,联合应用 STRs 分子标记、YAC 克隆筛选及放射性杂交等技术,首先确定 *SPTBN1*、*hSOS1*、*PRKR*、*CYP11B1*、*SFRS7* 为 *GLC3A* 的候选基因,然后通过直接测序、寻找与表型共分离的突变位点,最终确定 *CYP11B1* 为 PCG 的致病基因<sup>[9]</sup>。迄今为止有超过 80 个与青光眼相关的 *CYP11B1* 基因突变,*CYP11B1* 突变在 Peter 异常和 Axenfeld-Rieger 综合征中也有发现。*CYP11B1* 基因突变可能会增加成年人 POAG 的易感性<sup>[32]</sup>。研究者曾发现 1 个 PCG 和 POAG 的变异和共存的家系。此外,*CYP11B1* 基因和 *MYOC* 基因变异导致的表型出现在更多报道中,提示 *CYP11B1* 基因可能是 *MYOC* 基因的修饰因子<sup>[9]</sup>。Chen 等<sup>[20]</sup>在一中国 JOAG 家系每例患者中均检测到 2 个 *CYP11B1* 基因的 SNPs (Arg48Gly 和 372-12C>T),推测可能与 *MYOC* 基因的杂合突变 Pro370Leu 共同作用致病。这些研究都提示 *CYP11B1* 基因在 PCG 和其他眼前节发育不良

中起的致病作用超出了最初的预期,它还可能影响 POAG 的病理过程,或者在一些条件下突变基因可直接导致 JOAG。Yang 等<sup>[49]</sup>对 41 例中国 PCG 患者和 80 名正常对照者进行 *CYP1B1* 基因筛查,发现 *CYP1B1* 基因是中国人 PCG 的重要致病基因,尤其是 R390H 突变。为了研究 *CYP1B1* 基因在青光眼中的作用,Buters 等<sup>[50]</sup>建立了 *CYP1B1*<sup>-/-</sup> 鼠,发现小鼠房水系统异常,与人 PCG 患者表型相似,包括小梁网基底膜的发育异常以及虹膜角膜粘连等。PCG 患者 *CYP1B1* 基因突变在高加索人中约为 20%,而在沙特阿拉伯人和斯洛伐克的吉普赛人中则接近 100%<sup>[51]</sup>。

## 2.2 潜在转化生长因子结合蛋白 2 基因

曾有报道,潜在转化生长因子结合蛋白 2 基因 (latent transforming growth factor beta binding protein 2, *LTBP2*) 的突变可导致 PCG<sup>[9]</sup>,随后该结果得到 Azmanov 等<sup>[52]</sup>的证实,已报道的 *LTBP2* 基因突变是移码突变或者无义突变。*LTBP2* 基因定位于 14q24,包含 36 个外显子,编码一种具有多个结构域的基质蛋白,编码的蛋白质长 1 821 个氨基酸。*LTBP2* 基因的 N 端区域有黏着性位点,能与 beta1 和 alpha3 整合蛋白相互作用<sup>[53]</sup>。*LTBP2* 基因是 TGF- $\beta$  潜在复合物成员之一,能与腓骨蛋白 5 结合,对弹性纤维的组装具有调控作用;它也是微原纤维的结构组分,与细胞黏着有关。*LTBP2* 基因与青光眼的关系研究也开始引起关注。

## 2.3 叉头框 C1 基因

叉头框 C1 (forkhead box C1, *FOXC1*) 基因定位在人的 6p25,只有一段编码区,编码的蛋白质长 553 个氨基酸,该基因的功能尚不完全清楚,目前认为它在胚胎发育,包括眼发育过程中发挥调控作用,*FOXC1* 基因突变与眼前节发育不良相关。*FOXC1* 蛋白是转录因子叉头框家族中亚家族 FOXC 的成员之一,与其他转录因子一样含有 DNA 结合区、转录调节区和一些其他结构。*FOXC1* 蛋白的改变可引起 PCG 及 Peter 异常、虹膜房角发育不良综合征 (iridogoniodysgenesis syndrome, IGDS)、Axenfeld-Rieger 综合征在内的多种表型。目前有关 *FOXC1* 基因的研究多集中在眼、上颌骨、头骨等组织的发育中以及 *FOXC1* 基因突变导致的眼病上。Nishimura 等<sup>[48]</sup>报道了 1 例 *FOXC1* 基因缺失的 PCG 病例,Hong 等<sup>[54]</sup>研究显示 *FOXC1*<sup>-/-</sup> 小鼠眼前节发育异常。近年也有许多 *FOXC1* 基因异常与青光眼或各类眼病综合征的相关报道。

## 3 慢性闭角型青光眼

慢性闭角型青光眼 (chronic angle-closure glaucoma, CACG) 是由于瞳孔阻滞/非瞳孔阻滞因素导致前房角关闭、房水流出障碍、眼压升高的常见青光眼类型,是中国人致盲的主要原因之一。全世界范围内有 1 600 万人受累于 CACG<sup>[32]</sup>。目前, CACG 发病的机制尚不清楚,其分子遗传学研究也多年无明显进展。近来有研究显示,*Vav2/Vav3* 基因缺失鼠会出现前房角关闭及眼压升高,并逐渐发展为 RGCs 丢失和视神经结构和功能损害<sup>[55]</sup>。另有研究发现,*Vav2/Vav3* 基因的 2 个 SNPs 与日本人群 POAG 的发生相关,但是与印度人种 POAG 和 PACG 均

无相关性<sup>[56]</sup>。Nair 等<sup>[57]</sup>的动物实验显示,*PRSS56* 基因突变使鼠眼轴长度改变,表现出与 CACG 相似的表型。Awadalla 等<sup>[58]</sup>研究表明,肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, *HGF*) 基因的突变与尼泊尔人 PACG 有相关性,但未有后续相关的研究报道。令人兴奋的是,2012 年 Vithana 等<sup>[59]</sup>对来自亚洲的 1 854 例 PACG 患者和 9 608 名对照者进行 GWAS,进一步对来自世界各地的 1 917 例 PACG 患者和 8 943 名对照者进行了验证试验,确定与 PACG 相关的 3 个基因位点分别是 *PLEKHA7* 基因的 rs11024102、*COL11A1* 基因的 rs3753841 及 *PCMTD1* 和 *ST18* 基因间的 rs1015213,表明遗传因子在 PACG 形成中起作用,这是 PACG 分子遗传研究中里程碑式的发现。

## 4 XFG

XFG 是一种与年龄相关的系统性疾病,以纤维状物质在许多眼部组织、皮肤及内脏器官的结缔组织中产生和蓄积为特征的细胞外基质代谢紊乱性疾病,可引起小梁功能减退和眼压升高,从而导致 XFG。XFG 多见于高加索人,中国人患病率低,其发病的分子生物学机制至今仍不清楚,可能与遗传因素和环境因素相关。遗传方面,目前唯一证实与 XFS/XFG 相关的是赖氨酸氧化酶样 1 (lysyl oxidase-like 1, *LOXLI*) 基因。近来德国有报道 *CNTNAP2* 基因也与 XFS/XFG 相关。

### 4.1 *LOXLI* 基因

*LOXLI* 基因定位于 15 号染色体长臂 22 区,包含 7 个外显子,编码的蛋白质长 574 个氨基酸。*LOXLI* 基因是冰岛和瑞典的研究者发现的首个与 XFG 发病有关的基因<sup>[32]</sup>。研究小组在冰岛和瑞典对 1.6 万名青光眼患者进行基因组分析,发现携带变异 *LOXLI* 基因的人患 XFG 的风险远远高于正常人。*LOXLI* 基因有 3 个 SNPs,即 rs1048661、rs3825942 和 rs2165241,与 XFS/XFG 存在较强的关联性,此研究结果已在不同的人种中得到证实<sup>[32]</sup>,而日本人群中的研究结果却表明与这些报道相反的危险等位基因。*LOXLI* 基因突变与 POAG 的不相关性则证明了 XFG 和 POAG 具有不同的遗传特性<sup>[60]</sup>。陈玲等<sup>[61]</sup>对中国人 XFS 和 XFG 患者与 *LOXLI* 基因的关联性进行研究,表明 *LOXLI* 基因的 SNP rs1048661 与 XFS 和 XFG 有关联性,且中国人 SNP rs1048661 和 rs2165241 的危险等位基因与高加索人相反。新加坡一项研究显示,中国人中 SNP rs3825942 与 XFS 有关联,但未发现 SNP rs1048661 与 XFS 有关联。*LOXLI* 基因编码的蛋白质与弹性纤维的形成及稳定性有关,它是细胞外基质形成的酶,弹性纤维如果在眼部异常聚集会诱发 XFG,在生物学上也证实其与 XFS 的上下游调控相关<sup>[32]</sup>。但目前对 *LOXLI* 基因多态性与不同人种 XFS/XFG 的确切关系尚未被阐明。

### 4.2 接触素有关蛋白 2 基因

接触素有关蛋白 2 (contactin associated protein-like 2, *CNTNAP2*) 基因定位于 7q35,编码 CASPR2 跨膜脚手架蛋白,属于轴突蛋白家族,蛋白质长 1 331 个氨基酸。研究发现该基因与多种神经发育障碍有关联,如精神分裂症、癫痫、孤独症、智力迟钝等,尤其与有语言障碍的患者发病相关。近来德国有研究表明,*CNTNAP2* 基因的突变与 XFS/XFG 有关<sup>[62]</sup>。*CNTNAP2*

基因在眼部组织,尤其是视网膜中均有表达,但是其功能仍然未知,其与青光眼的关联也需进一步验证。

## 5 合并其他先天异常的发育性青光眼

合并其他先天异常的发育性青光眼包括前房劈裂综合征、Axenfeld-Rieger 综合征以及角膜和虹膜中胚层发育不良引起的青光眼,这些患者均合并有眼部或全身先天发育异常,眼部异常累及角膜、虹膜和前房角等眼前节组织<sup>[32]</sup>。青光眼的发病机制包括原发性和继发性,可发生在青少年期甚至成人早期,但也有可能发生在婴幼儿期。许多基因会对发育性青光眼发挥影响作用,如 *PITX2*、*PITX3*、*FOXCl*、*FOXE3*、*PAX6*、*LMX1B* 和 *MAF* 等<sup>[32]</sup>,这些基因共同编码绑定 DNA 特定片段的转录因子,并调节基因表达。这些转录因子的突变会在发育的过程中直接干扰细胞内和细胞外基质的信号通路,引起组织器官的发育异常。此外,研究还发现 2 个与 AR 综合征有关的位点,分别位于染色体 13q14 和 16q24 区域,但具体的候选基因尚未确定<sup>[32]</sup>。

## 6 总结

随着人类遗传学的快速发展,无论是孟德尔单基因遗传还是多基因杂合遗传的青光眼,都有其遗传学相关的已知基因和未知基因。虽然我们不清楚这些基因的异常是如何导致青光眼的,这些遗传学的发现目前也不能应用于临床实践,但是,就目前的研究进展而言,越来越多的遗传学研究方法和技术运用于研究人类健康与疾病的发病机制,如 GWAS、全外显子组测序、全基因组测序以及其他一些新的检测组织表达的方法、基因调控方法已开始运用于青光眼的研究。更好地利用这些方法去研究功能基因组学、基因表达、通路分析以及表观遗传学等将有助于探明青光眼的发病机制,为进一步实现在高危人群中的早期诊断、干预,以及将来的基因治疗奠定基础。

## 参考文献

- [1] Allingham RR, Shields MB. Shields' Textbook of Glaucoma [M]. Sixth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2011: 1-656.
- [2] Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma [J]. Bull World Health Organ, 1994, 72(3): 323-326.
- [3] Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31 [J]. Nat Genet, 1993, 4(1): 47-50. doi:10.1038/ng0593-47.
- [4] Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma [J]. Science, 1997, 275(5300): 668-670. doi:10.1126/science.275.5300.668.
- [5] 李战梅, 贺翔鹤. TIGR 基因的突变研究 [J]. 国外医学眼科学分册, 2002, 26(5): 284-291. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2002.05.007.
- [6] Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(5): 899-905. doi:10.1093/hmg/8.5.899.
- [7] Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(4): 837-844. doi:10.1016/j.exer.2008.11.003.
- [8] Resch ZT, Fautsch MP. Glaucoma-associated myocilin: a better understanding but much more to learn [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(4): 704-712. doi:10.1016/j.exer.2008.08.011.
- [9] 蔡素萍, 闫乃红, 刘旭阳. 青光眼分子遗传学研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(5): 1247-1261. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.
- [10] Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open-angle glaucoma [J]. N Engl J Med, 2009, 360(11): 1113-1124. doi:10.1056/NEJMra0804630.
- [11] 李中国, 张虹. MYOC/TIGR 基因与原发开角型青光眼 [J]. 中华实验眼科杂志, 2004, 22(6): 669-672. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.
- [12] Karali A, Russell P, Stefani FH, et al. Localization of myocilin/trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response protein in the human eye [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(3): 729-740.
- [13] Swiderski RE, Ross JL, Fingert JH, et al. Localization of MYOC transcripts in human eye and optic nerve by in situ hybridization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(11): 3420-3428.
- [14] Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(3): 641-652. doi:10.1086/301767.
- [15] Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin [J]. Science, 2002, 295(5557): 1077-1079. doi:10.1126/science.1066901.
- [16] Tang S, Toda Y, Kashiwagi K, et al. The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene [J]. Hum Genet, 2003, 113(3): 276-279. doi:10.1007/s00439-003-0964-y.
- [17] Wiggs JL, Auguste J, Allingham RR, et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(8): 1181-1183. doi:10.1001/archoph.121.8.1181.
- [18] 李金瑛, 负洪敏, 傅培. 原发性开角型青光眼的分子遗传学进展 [J]. 国际眼科纵览, 2004, 28(3): 195-198. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.
- [19] 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.
- [20] Chen X, Yan N, Yun H, et al. Sequence analysis of MYOC and CYP11B1 in a Chinese pedigree of juvenile glaucoma with goniodysgenesis [J]. Mol Vis, 2009, 15: 1530-1536.
- [21] Park BC, Tibudan M, Samaraweera M, et al. Interaction between two glaucoma genes, optineurin and myocilin [J]. Genes Cells, 2007, 12(8): 969-979. doi:10.1111/j.1365-2443.2007.01102.x.
- [22] Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone [J]. Nat Genet, 2010, 42(6): 520-524. doi:10.1038/ng.562.
- [23] Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Nature, 2010, 465(7295): 223-226. doi:10.1038/nature08971.
- [24] Sahlender DA, Roberts RC, Arden SD, et al. Optineurin links myosin VI to the Golgi complex and is involved in Golgi organization and exocytosis [J]. J Cell Biol, 2005, 169(2): 285-295. doi:10.1083/jeb.200501162.
- [25] Morton S, Hesson L, Pegg M, et al. Enhanced binding of TBK1 by an optineurin mutant that causes a familial form of primary open angle glaucoma [J]. FEBS Lett, 2008, 582(6): 997-1002. doi:10.1016/j.febslet.2008.02.047.
- [26] de Marco N, Buono M, Troise F, et al. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus [J]. J Biol Chem, 2006, 281(23): 16147-16156. doi:10.1074/jbc.m601467200.
- [27] Park B, Ying H, Shen X, et al. Impairment of protein trafficking upon overexpression and mutation of optineurin [J/OL]. PLoS One, 2010, 5(7): e11547 [2014-11-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902519/. doi:10.1371/journal.pone.0011547.
- [28] Chi ZL, Akahori M, Obazawa M, et al. Overexpression of optineurin E50K disrupts Rab8 interaction and leads to a progressive retinal

- degeneration in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (13) : 2606–2615. doi: 10.1093/hmg/ddq146.
- [29] Shen X, Ying H, Qiu Y, et al. Processing of optineurin in neuronal cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (5) : 3618–3629. doi: 10.1074/jbc.m110.175810.
- [30] Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (6) : 2542–2546. doi: 10.1167/iov.05-1476.
- [31] 王雅琴, 朱益华. WDR36 基因与原发性开角型青光眼 [J]. *福建医药杂志*, 2011, 33 (3) : 136–138. doi: 10.3969/j.issn.1002-2600.2011.03.071.
- [32] Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93 (4) : 331–339. doi: 10.1016/j.exer.2011.08.007.
- [33] Gallenberger M, Meinel DM, Kroeber M, et al. Lack of WDR36 leads to preimplantation embryonic lethality in mice and delays the formation of small subunit ribosomal RNA in human cells in vitro [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (3) : 422–435. doi: 10.1093/hmg/ddq478.
- [34] Liu Y, Liu W, Crooks K, et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86 (3) : 498–499. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.11.018.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (31) : 12838–12842. doi: 10.1073/pnas.0906397106.
- [38] Thorgeirsson 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.
- [39] Fan BJ, Wang DY, Pasquale LR, et al. Genetic variants associated with optic nerve vertical cup-to-disc ratio are risk factors for primary open angle glaucoma in a US Caucasian population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (3) : 1788–1792. doi: 10.1167/iov.10-6339.
- [40] Ramdas WD, van Koolwijk LM, Lemij HG, et al. Common genetic variants associated with open-angle glaucoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (12) : 2464–2471. doi: 10.1093/hmg/ddr120.
- [41] Cao D, Jiao X, Liu X, et al. CDKN2B polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma (POAG) in the Afro-Caribbean population of Barbados, West Indies [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (6) : e39278 [2014-04-05]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0039278>. doi: 10.1371/journal.pone.0039278.
- [42] Hu C, Zhang R, Wang C, et al. PPARC, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4 (10) : e7643 [2014-11-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763267/>. doi: 10.1371/journal.pone.0007643.
- [43] Yang XC, Zhang Q, Chen ML, et al. MTAP and CDKN2B genes are associated with myocardial infarction in Chinese Hans [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42 (10-11) : 1071–1075. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.02.021.
- [44] Xin B, Puffenberger EG, Turben S, et al. Homozygous frameshift mutation in TMCO1 causes a syndrome with craniofacial dysmorphism, skeletal anomalies, and mental retardation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (1) : 258–263. doi: 10.1073/pnas.0908457107.
- [45] Lehmann OJ, Ebenezer ND, Jordan T, et al. Chromosomal duplication involving the forkhead transcription factor gene FOXC1 causes iris hypoplasia and glaucoma [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67 (5) : 1129–1135. doi: 10.1016/s0002-9297(07)62943-7.
- [46] 管怀进. 基因多态性与复合性眼病 [J]. *南通大学学报: 医学版*, 2010, 30 (1) : 6–9. doi: 10.3969/j.issn.1674-7887.
- [47] Davis LK, Meyer KJ, Schindler EI, et al. Copy number variations and primary open-angle glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (10) : 7122–7133. doi: 10.1167/iov.10-5606.
- [48] Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25 [J]. *Nat Genet*, 1998, 19 (2) : 140–147.
- [49] Yang M, Guo X, Liu X, et al. Investigation of CYP1B1 mutations in Chinese patients with primary congenital glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 432–437.
- [50] Buters JT, Sakai S, Richter T, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 determines susceptibility to 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced lymphomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96 (5) : 1977–1982. doi: 10.1073/pnas.96.5.1977.
- [51] Rao KN, Nagireddy S, Chakrabarti S. Complex genetic mechanisms in glaucoma: an overview [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2011, 59 (7) : S31–S42. doi: 10.4103/0301-4738.73685.
- [52] Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, et al. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19 (3) : 326–333. doi: 10.1038/ejhg.2010.181.
- [53] Vehvilainen P, Hyytiäinen M, Keski-Oja J. Latent transforming growth factor-beta-binding protein 2 is an adhesion protein for melanoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (27) : 24705–24713. doi: 10.1074/jbc.m212953200.
- [54] Hong HK, Lass JH, Chakravarti A. Pleiotropic skeletal and ocular phenotypes of the mouse mutation congenital hydrocephalus (ch/Mfl) arise from a winged helix/forkhead transcription factor gene [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8 (4) : 625–637. doi: 10.1093/hmg/8.4.625.
- [55] 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 [2014-11-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816215/>. doi: 10.1371/journal.pone.0009050.
- [56] 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/iov.10-5553.
- [57] Nair KS, Hmani-Aifa M, Ali Z, et al. Alteration of the serine protease PRSS56 causes angle-closure glaucoma in mice and posterior microphthalmia in humans and mice [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (6) : 579–584. doi: 10.1038/ng.813.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Liu Y, Schmidt S, Qin X, et al. Lack of association between LOXL1 variants and primary open-angle glaucoma in three different populations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (8) : 3465–3468. doi: 10.1167/iov.08-1850.
- [61] 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.
- [62] Krumbiegel M, Pasutto F, Schlotzer-Schrehardt U, et al. Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19 (2) : 186–193. doi: 10.1038/ejhg.2010.144.

(收稿日期: 2014-05-20 修回日期: 2014-12-10)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)