

· 临床研究 ·

# 人外周脂质水平和炎症指标与原发 性开角型青光眼的关联性

孙亚茹 刘庆平 张铭志

汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 汕头 515000

通信作者: 张铭志, Email: z mz@jsiec. org

**【摘要】** 目的 探讨外周脂质水平和炎症指标与原发性开角型青光眼(POAG)的相关性。方法 采用病例对照研究,收集 2016 年 1 月至 2022 年 3 月于汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心确诊为 POAG 的 86 例患者作为 POAG 组,同时收集年龄、性别、体质量指数相匹配的 86 例单纯年龄相关性白内障患者作为对照组。采用 Goldmann 压平式眼压计测量眼压;采用 Humphrey 视野分析仪测量视野平均缺损(MD)。采集各组受试者外周静脉血,使用全自动生化分析仪检测总胆固醇、总甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和 C 反应蛋白表达水平。使用全自动血液分析仪检测白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞表达水平。筛选 2 个组间差异有统计学意义的指标作为自变量,采用多重 Logistic 回归分析 POAG 的危险因素。采用 Pearson 线性相关分析确定各危险因素与 POAG 患眼眼压及 MD 之间的相关性。结果 POAG 组 HDL 水平为  $(1.59 \pm 0.42)$  mmol/L,明显低于对照组的  $(1.76 \pm 0.50)$  mmol/L,差异有统计学意义( $t = 2.435, P = 0.016$ )。POAG 组 LDL 水平为  $(3.34 \pm 0.66)$  mmol/L,明显高于对照组的  $(3.08 \pm 0.71)$  mmol/L,差异有统计学意义( $t = 2.520, P = 0.013$ )。POAG 组白细胞水平为  $(6.91 \pm 1.60) \times 10^9/L$ ,明显高于对照组的  $(6.11 \pm 1.29) \times 10^9/L$ ,差异有统计学意义( $t = 3.619, P < 0.001$ )。多重 Logistic 回归分析结果显示,外周血 LDL 水平升高( $P = 0.039, OR = 2.354, 95\% CI: 1.105 \sim 5.303$ )和白细胞水平升高( $P = 0.044, OR = 1.310, 95\% CI: 1.007 \sim 1.703$ )是 POAG 发病的危险因素。Pearson 相关分析发现,POAG 患者外周血 LDL 和白细胞水平均与眼压呈中等强度正相关( $r = 0.610, P < 0.001; r = 0.358, P = 0.001$ );LDL 水平与 MD 呈中等强度负相关( $r = -0.496, P < 0.001$ ),白细胞水平与 MD 呈弱负相关( $r = -0.235, P = 0.030$ )。结论 外周血 LDL 和白细胞水平升高是 POAG 患病的危险因素,并与 POAG 患者眼压呈正相关,与 MD 呈负相关。

**【关键词】** 原发性开角型青光眼; 脂蛋白; 脂质水平; 炎症指标; 眼压; 视野平均缺损

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82171044); 广东省科技专项资金项目(2019ST024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221129-00556

## Association between human peripheral blood lipid levels and inflammatory indicators in patients with primary open angle glaucoma

Sun Yaru, Liu Qingping, Zhang Mingzhi

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515000, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: z mz@jsiec. org

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between serum lipid levels and inflammatory indicators in patients with primary open angle glaucoma (POAG). **Methods** A case-control study was conducted. A total of 86 POAG subjects were collected as a POAG group at Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong from January 2016 to March 2022. Meanwhile, 86 with age-related cataract only, matched at age, sex and body mass index were collected as a control group. The intraocular pressure (IOP) and the mean defect of visual field (MD) were measured by Goldmann tonometer and Humphrey field analyzer, respectively. Human peripheral blood samples collected from subjects for serum lipid levels, including total cholesterol, total triglycerides, high density lipoprotein (HDL), and low density lipoprotein (LDL), were analyzed using an automated hematology analyzer and inflammatory markers including C-reactive protein, white blood cells

(WBC), neutrophils, lymphocytes, monocytes, were analyzed using an automated biochemical analyzer. Indicators with statistically significant differences between the two groups were selected as independent variables, and multiple logistic regression analysis was used to determine the risk factors for POAG. Correlations between risk factors and ocular parameters (IOP and MD) were assessed using Pearson correlation analysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki. 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. EC20210313[2]-P03). Written informed consent was obtained from each patient before any medical examination. **Results** The HDL was  $(1.59 \pm 0.42)$  mmol/L in the POAG group, which was significantly lower than  $(1.76 \pm 0.50)$  mmol/L in the control group ( $t = 2.435$ ,  $P = 0.016$ ). The LDL was  $(3.34 \pm 0.66)$  mmol/L in the POAG group, which was significantly higher than  $(3.08 \pm 0.71)$  mmol/L in the control group ( $t = 2.520$ ,  $P = 0.013$ ). The WBC was  $(6.91 \pm 1.60) \times 10^9/L$  in the POAG group, which was significantly higher than  $(6.11 \pm 1.29) \times 10^9/L$  in the control group ( $t = 3.619$ ,  $P < 0.001$ ). Multiple logistic regression analysis showed that high serum LDL level ( $P = 0.039$ ,  $OR = 2.354$ , 95%  $CI: 1.105 - 5.303$ ) and high WBC level ( $P = 0.044$ ,  $OR = 1.310$ , 95%  $CI: 1.007 - 1.703$ ) were risk factors for POAG. Pearson correlation analysis showed that the serum LDL and WBC levels of POAG patients were moderately positively associated with IOP ( $r = 0.610$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.358$ ,  $P = 0.001$ ). LDL level was moderately negatively associated with MD ( $r = -0.496$ ,  $P < 0.001$ ). WBC level was weakly negatively associated with MD ( $r = -0.235$ ,  $P = 0.030$ ). **Conclusions** The elevated peripheral blood LDL and WBC levels are risk factors for POAG onset. The elevated LDL and WBC levels are positively correlated with IOP and negatively correlated with MD in POAG patients.

**[Key words]** Primary open-angle glaucoma; Lipoproteins; Serum lipid level; Inflammatory indicators; Intraocular pressure; Mean defect of visual field

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82171044); Special Fund for Science and Technology of Guangdong Province (2019ST024)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221129-00556

青光眼是一种多因素诱发的进行性视神经病变,是世界上常见的不可逆性致盲眼病<sup>[1]</sup>,预计到2040年全球将有1.12亿青光眼患者,青光眼总患病率将达到3.54%<sup>[2]</sup>。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是常见的青光眼类型,是一种慢性、进行性、伴有特征性视盘和视网膜神经纤维层形态学改变且不伴有其他眼病或先天异常的视神经病变。该病变与进行性视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡有关<sup>[3]</sup>。高眼压是POAG的主要危险因素,降低眼压可以控制POAG的发生和发展<sup>[4]</sup>。然而,POAG确切的发病机制仍不清楚,可能存在其他潜在的危险因素。研究表明血脂代谢异常与POAG有关<sup>[5]</sup>。Mohammad等<sup>[6]</sup>对伊朗40例POAG患者和40位健康体检者进行研究发现,外周血总胆固醇(total cholesterol, TC)和总甘油三酯(total triglycerides, TG)水平与POAG患病相关。唐冰花等<sup>[7]</sup>对中国80例POAG患者和80位健康体检者进行研究发现,POAG患者外周血TG水平显著高于健康体检者,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)显著低于健康体检者。Modrzejewska等<sup>[8]</sup>对比波兰56例POAG患者和54例年龄相关性白内障患者也发现,与白内障患者相比,POAG患者HDL显著降低,低密度脂蛋白(low

density lipoprotein, LDL)显著升高。近几年的研究表明,炎症反应也是POAG潜在的危险因素<sup>[9-10]</sup>。研究发现,POAG患者结膜内炎症细胞数量明显高于非青光眼患者<sup>[11]</sup>。同时,也有证据表明,POAG患者的小梁网组织中存在炎症反应<sup>[12]</sup>。炎症反应指标C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等已被证实原发性闭角型青光眼、特发性急性前葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、视神经炎、假性剥脱综合征和视网膜静脉阻塞等眼部疾病中具有作为生物标志物和预测因子的潜在作用<sup>[13-19]</sup>。但是这些炎症指标与POAG之间相关性的研究较少。本研究拟探讨人外周血脂质水平和炎症指标与POAG发生和发展之间的关联性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,纳入2016年1月至2022年3月于汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心确诊为POAG的患者86例86眼作为POAG组,纳入同期年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)相匹配的年龄相关性白内障患者86例86眼作为对照组。POAG组中男50例50眼,女36例36眼;

年龄 43~87 岁,平均(64.29±8.61)岁;平均 BMI 为(22.60±2.83)kg/m<sup>2</sup>。对照组中男 43 例 43 眼,女 43 例 43 眼;年龄 46~88 岁,平均(66.50±7.57)岁;平均 BMI 为(22.44±2.89)kg/m<sup>2</sup>。2 个组间性别构成比、年龄和 BMI 比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.147$ ,  $P = 0.284$ ;  $t = 1.788$ ,  $P = 0.076$ ;  $t = 0.379$ ,  $P = 0.706$ )。POAG 组眼压为(23.71±2.36)mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),高于对照组的(15.97±3.18)mmHg,差异有统计学意义( $t = 18.150$ ,  $P < 0.001$ )。POAG 组视野平均缺损(mean defect of visual field, MD)为(-19.54±5.63)dB,由于对照组受试者为年龄相关性白内障患者,收集资料时并无视野检查结果,故不做讨论。POAG 组患者纳入标准:(1)年龄>40 岁;(2)符合 POAG 诊断标准,即病理性高眼压(24 h 眼压峰值超过 21 mmHg),眼底存在青光眼特征性损伤(视盘和视网膜神经纤维层形态改变)和/或视野出现青光眼性损伤,房角开放<sup>[3]</sup>;(3)除年龄相关性白内障外,无任何其他眼部疾病。对照组纳入标准:(1)年龄>40 岁;(2)单纯年龄相关性白内障,无任何其他眼部疾病;(3)眼压低于 21 mmHg。排除标准:(1)有眼部手术史者;(2)患有系统性疾病,如高血压、糖尿病、冠心病、肝肾功能异常、血脂异常、急性传染病或癌症等;(3)POAG 组有引起眼压升高的其他因素。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心伦理委员会审核批准[批文号:(EC20210313(2)-P03)],所有受试者自愿签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 外周血脂质水平和炎症指标检测

受试者空腹 12 h,抽取外周血以检测脂质水平(包括 TC、TG、HDL、LDL)和炎症指标(包括 CRP、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)。所有血生化指标检测均在汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心检验科进行。CRP、TC、TG、HDL、LDL 指标由全自动生化分析仪(7180,日本日立公司)进行检测;白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞指标由全自动血液分析仪(CELL-DYN Ruby,美国雅培公司)进行检测。检测仪器每个检测日进行室内质控检测,国家卫生健康委临床检验中心、广东省临床检验中心每年进行 2 次室内质评。

### 1.2.2 眼压及 MD 检测

所有受试者均由同一经验丰富的青光眼医生进行标准化检查。(1)Goldmann 压平式眼压计(AT900,瑞士 Haag-Streit 公司)测量眼压。受检眼行表面麻醉后坐于裂隙灯显微镜前,下颌放于

下颌托,前额紧贴额托;调节下颌托高度至受检者外毗对准标志线并保持不动;将荧光素纸置于结膜囊内使泪液染色;将测量螺旋置于 1 g 刻度,向前缓推操纵杆,当测压头触及角膜时,在显微镜内可见有 2 个鲜黄绿色半圆形环,再调节操纵杆及升降螺旋,调节环的位置及形状;调节测压螺旋,直至 2 个半环内界恰好相接为准,此时螺旋上的刻度乘 10,即为眼压值。每眼重复测量 3 次取平均值,每 2 次测量值相差不应超过 0.5 mmHg。(2)Humphrey 视野分析仪(HFA II-i,德国蔡司公司)测量 MD。矫正受检眼至最佳视力,遮住未测试眼,嘱受检者下颌放置在下颌托,前额紧贴额托;选择青光眼模式,嘱受检眼注视前方中央固视点,同时余光发现周边随机出现的亮点时,按下手中按钮;要求固视丢失率<20%、假阳性率和假阴性率<15%。所有 POAG 受试者至少进行 3 次视野检测,在考虑视野测试的学习效果后,取第 3 次测试结果进行分析。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。计数资料以频数表示,采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 检验比较 2 个组各指标差异。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 个组间差异比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,2 个组间差异比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。将组间差异有统计学意义的指标作为自变量,是否诊断为 POAG(是=1,否=0)作为因变量,校正年龄、性别、BMI 及外周血其他指标后,采用多重 Logistic 回归分析确定 POAG 的危险因素。采用 Pearson 相关分析确定各危险因素与 POAG 患眼眼压及 MD 之间的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 个组间各外周血脂质水平和炎症指标比较

POAG 组外周血 HDL 水平低于对照组,LDL 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $t = 2.435$ ,  $P = 0.016$ ;  $t = 2.520$ ,  $P = 0.013$ )。POAG 组外周血白细胞水平高于对照组,差异有统计学意义( $t = 3.619$ ,  $P < 0.001$ )。2 个组 TC、TG、CRP、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞水平比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 POAG 影响因素分析

以组间比较差异有统计学意义的 HDL、LDL 和白细胞水平作为自变量进行多重 Logistic 回归分析,结果显示 LDL 水平升高者患 POAG 的可能性是未升高者



**表 1 POAG 组和对照组间外周血脂质水平和炎症指标比较**  
**Table 1 Comparison of serum lipids levels and inflammatory indicators between POAG and control groups**

组别	样本量	TC <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	TG <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	HDL <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	LDL <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	CRP <sup>b</sup> [ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/dL]	白细胞 <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , $10^9/L$ )	中性粒细胞 <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , $10^9/L$ )	淋巴细胞 <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , $10^9/L$ )	单核细胞 <sup>a</sup> ( $\bar{x}\pm s$ , $10^9/L$ )
对照组	86	5.19±0.82	1.65±0.91	1.76±0.50	3.08±0.71	0.93(0.51, 1.89)	6.11±1.29	3.91±1.69	2.04±0.66	0.54±0.23
POAG 组	86	5.29±0.73	1.86±1.16	1.59±0.42	3.34±0.66	1.43(0.44, 3.19)	6.91±1.60	4.21±1.36	2.10±0.52	0.54±0.18
<i>t/Z</i> 值		0.821	1.345	2.435	2.520	-1.045	3.619	1.314	0.541	0.146
<i>P</i> 值		0.413	0.181	0.016	0.013	0.160	<0.001	0.191	0.590	0.884

注:(a:独立样本 *t* 检验;b:Mann-Whitney *U* 检验) POAG:原发性开角型青光眼;TC:总胆固醇;TG:总甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;CRP:C 反应蛋白

Note:(a:Independent samples *t*-test;b:Mann-Whitney *U* test) POAG:primary open angle glaucoma;TC:total cholesterol;TG:total triglycerides;HDL:high density lipoprotein;LDL:low density lipoprotein;CRP:C-reactive protein

的 2.354 倍 ( $P = 0.039, OR = 2.354, 95\% CI: 1.105 \sim 5.303$ ), 白细胞水平升高者患 POAG 的可能性是未升高者的 1.310 倍 ( $P = 0.044, OR = 1.310, 95\% CI: 1.007 \sim 1.703$ ) (表 2)。

**表 2 POAG 影响因素的多重 Logistic 回归分析**  
**Table 2 Multiple logistic regression analysis of POAG**

相关指标	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i> 值
HDL (mmol/L)	-0.443	0.460	0.336	0.642	0.261-1.581
LDL (mmol/L)	0.856	0.414	0.039	2.354	1.105-5.303
白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	0.270	0.134	0.044	1.310	1.007-1.703

注:POAG:原发性开角型青光眼;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;*SE*:标准误;*OR*:比值比;*CI*:置信区间

Note:POAG:primary open angle glaucoma;HDL:high density lipoprotein;LDL:low density lipoprotein;*SE*:standard error;*OR*:odds ratio;*CI*:confidence interval

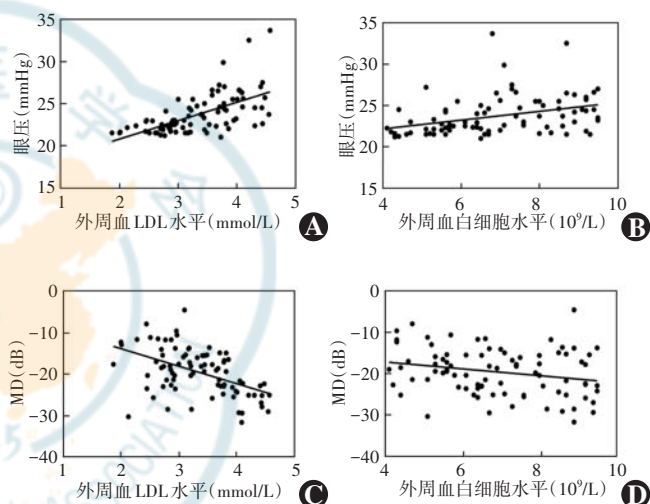
### 2.3 POAG 受试者 LDL 和白细胞水平与眼压、MD 的相关性分析

Pearson 线性相关分析结果显示,POAG 组中 LDL 和白细胞水平均与眼压呈中等强度正相关 ( $r = 0.610, P < 0.001; r = 0.358, P = 0.001$ )。LDL 水平与 MD 呈中等强度负相关 ( $r = -0.496, P < 0.001$ ); 白细胞水平与 MD 呈弱负相关 ( $r = -0.235, P = 0.030$ ) (图 1)。

### 3 讨论

POAG 是一种以视神经进行性变性为特征的主要致盲眼病,其特征是视盘增大、杯状突起和视野丧失。由于 POAG 病变早期视野缺损位于中心注视以外,视力不受影响,当疾病进展至中晚期,出现不可逆的中心视野缺损,因此,发现 POAG 潜在的危险因素对于其防控具有重要意义。

血脂代谢异常是心血管疾病的重要危险因素,并与青光眼相关<sup>[20]</sup>。Nickenig 等<sup>[21]</sup>研究发现,脂质过氧



**图 1 POAG 受试者 LDL 和白细胞与眼压、MD 的相关性散点图** (Pearson 线性相关分析,  $n = 86$ ) A: 外周血 LDL 水平与眼压呈中等强度正相关 ( $r = 0.610, P < 0.001$ ) B: 外周血白细胞水平与眼压呈中等强度正相关 ( $r = 0.358, P < 0.001$ ) C: 外周血 LDL 水平与 MD 呈中等强度负相关 ( $r = -0.496, P < 0.001$ ) D: 外周血白细胞水平与 MD 呈弱负相关 ( $r = -0.235, P < 0.001$ ) LDL: 低密度脂蛋白; MD: 视野平均缺损 1 mmHg = 0.133 kPa

**Figure 1 Scatter plot showing the correlation of LDL and white blood cells with intraocular pressure and MD in POAG patients** (Pearson linear correlation analysis,  $n = 86$ ) A: Peripheral blood LDL level was moderately positively correlated with intraocular pressure ( $r = 0.610, P < 0.001$ ) B: Peripheral blood white blood cells level was moderately positively correlated with intraocular pressure ( $r = 0.358, P < 0.001$ ) C: Peripheral blood LDL level was moderately negatively correlated with MD ( $r = -0.496, P < 0.001$ ) D: Peripheral blood white blood cells level was weakly negatively correlated with MD ( $r = -0.235, P < 0.001$ ) LDL:low density lipoprotein; MD:mean defect 1 mmHg = 0.133 kPa

化引起的氧化应激反应可直接损伤小梁网以及供应视神经头部的血管内皮细胞,从而导致高眼压。此外,有研究显示,血脂水平升高可能会导致眼部血管发生退行性变化,导致活性氧的产生增加,从而加速青光眼的发展<sup>[22]</sup>。Shao 等<sup>[23]</sup>研究发现,原发性闭角型青光眼外周血 HDL 和 LDL 水平明显高于健康体检者,且两

者均与 MD 之间存在线性相关。唐冰花等<sup>[7]</sup>通过对中国 80 例 POAG 患者和 80 例健康体检者研究发现, POAG 患者外周血 TG 水平显著高于对照组, HDL 显著低于对照组。Modrzejewska 等<sup>[8]</sup>通过对波兰 56 例 POAG 患者和 54 例年龄相关性白内障患者研究也发现, POAG 组患者外周血 LDL 较对照组显著升高, 外周血 HDL 较对照组显著降低。本研究中 POAG 组患者外周血 HDL 水平明显低于对照组(单纯年龄相关性白内障患者), 而 LDL 水平明显高于对照组, 与以上研究结果不一致, 这可能与青光眼类型以及对照组的选择人群不同有关。

此外, 本研究发现与对照组相比, POAG 患者外周血白细胞水平明显升高; 多重 Logistic 回归分析结果显示外周血白细胞水平升高是 POAG 的危险因素; Pearson 相关分析结果显示, 白细胞水平与眼压呈正相关, 与 MD 呈负相关。Li 等<sup>[13]</sup>研究发现, 原发性闭角型青光眼组外周血白细胞和中性粒细胞高于健康体检组且两者均与 MD 显著相关。这些炎症指标的变化表明炎症反应可能参与青光眼的发病。研究指出, 青光眼小鼠发病期间发生的第一个显著变化途径是血液中白细胞跨内皮细胞迁移, 聚集在视神经头部, 白细胞分化为巨噬细胞导致内皮功能障碍, 巨噬细胞活化增加及其分泌的促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-1 $\beta$ )水平升高改变了 RGCs 内环境的稳态, 从而造成 RGCs 损伤<sup>[24]</sup>。

综上所述, 本研究发现外周血 LDL 水平和炎症指标白细胞水平升高均与 POAG 发生相关。但由于本研究是单中心研究且样本量较小, 未来尚需进行多中心大样本量研究进一步来论证。总之, 血脂异常和炎症反应在 POAG 发生中起重要作用, 因此从脂质代谢和炎症反应方面开拓 POAG 新的发病机理, 将会为 POAG 提供新的治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 孙亚茹: 直接参与选题、酝酿和设计试验、采集数据、分析/解释数据、起草文章; 刘庆平: 直接参与选题、酝酿和设计试验; 张铭志: 直接参与选题、酝酿和设计试验、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

## 参考文献

- [1] Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010; a systematic analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(6): e339–349 [2022–11–02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104599>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
- [2] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040; a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [3] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8): 573–586. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182.
- [4] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression; results from the early manifest glaucoma trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(10): 1268–1279. DOI: 10.1001/archophth.120.10.1268.
- [5] Wang S, Bao X. Hyperlipidemia, blood lipid level, and the risk of glaucoma: a meta-analysis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(4): 1028–1043. DOI: 10.1167/iovs.18-25845.
- [6] Mohammad HD, Toba K, Azame R. A survey of the relationship between serum cholesterol and triglyceride to glaucoma; a case control study [J]. *J Basic Appl Sci*, 2014(10): 39–43.
- [7] 唐冰花, 邵明希, 李圣杰, 等. 外周血脂质水平与原发开角型青光眼的关联研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(3): 211–216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.03.014.
- [8] Tang BH, Shao MX, Li SJ, et al. Association between blood lipid level and primary open angle glaucoma [J]. *Chin J Lab Med*, 2017, 40(3): 211–216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.03.014.
- [9] Modrzejewska M, Grzesiak W, Zaborski D, et al. The role of lipid dysregulation and vascular risk factors in glaucomatous retrobulbar circulation [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2015, 15(2): 50–56. DOI: 10.17305/bjbm.2015.299.
- [10] Rolle T, Ponzetto A, Malinverni L. The role of neuroinflammation in glaucoma: an update on molecular mechanisms and new therapeutic options [J/OL]. *Front Neurol*, 2020, 11: 612422 [2022–11–02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33613418>. DOI: 10.3389/fneur.2020.612422.
- [11] Evangelho K, Mogilevskaia M, Losada-Barragan M, et al. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(1): 259–271. DOI: 10.1007/s10792-017-0795-9.
- [12] Helin M, Rönkkö S, Puustjärvi T, et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2011, 20(3): 172–178. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0.
- [13] Izzotti A, La Maestra S, Micalè RT, et al. Genomic and post-genomic effects of anti-glaucoma drugs preservatives in trabecular meshwork [J]. *Mutat Res*, 2015, 772: 1–9. DOI: 10.1016/j.mrfmm.2014.11.006.
- [14] Li S, Cao W, Han J, et al. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68984–68995 [2022–11–06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978173>. DOI: 10.18632/oncotarget.16571.
- [15] Ozgonul C, Sertoglu E, Ayyildiz O, et al. Novel biomarkers for patients with idiopathic acute anterior uveitis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(2): 262–266. DOI: 10.18240/ijo.2017.02.13.
- [16] Ilhan N, Daglioglu MC, Ilhan O, et al. Assessment of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with age-related macular degeneration [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015, 23(4): 287–290. DOI: 10.3109/09273948.2014.921715.
- [17] Pinna A, Porcu T, D'Amico-Ricci G, et al. Complete blood cell count-derived inflammation biomarkers in men with age-related macular degeneration [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(6): 932–936. DOI: 10.1080/09273948.2018.1485960.
- [18] Guclu H, Ozal SA, Pelitli Gurlu V, et al. Elevated neutrophil lymphocyte ratio in recurrent optic neuritis [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 758687 [2022–11–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060578>. DOI: 10.1155/2015/758687.
- [19] Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, et al. Prediction of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma by using neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24(6): 665–670. DOI: 10.3109/09273948.2015.1063671.
- [20] Dursun A, Ozturk S, Yucel H, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2015, 25(4): 343–346. DOI: 10.5301/ejo.5000570.
- [21] Lin HC, Chien CW, Hu CC, et al. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(11): 2088–2095. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.003.
- [22] Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis [J]. *Circulation*, 2002, 105(3): 393–396. DOI: 10.1161/hc0302.102618.
- [23] Aribindi K, Guerra Y, Piqueras Mdel C, et al. Cholesterol and glycosphingolipids of human trabecular meshwork and aqueous humor: comparative profiles from control and glaucomatous donors [J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(10): 1017–1026. DOI: 10.3109/02713683.2013.803123.

[23] Shao M, Li Y, Teng J, et al. Association between serum lipid levels and patients with primary angle-closure glaucoma in China: a cross sectional, case-control study [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 618970 [2023-02-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33604350>. DOI: 10.3389/fmed.2021.618970.

[24] Howell GR, Soto I, Zhu X, et al. Radiation treatment inhibits monocyte entry into the optic nerve head and prevents neuronal damage in a

mouse model of glaucoma [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1246-1261. DOI: 10.1172/JCI161135.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-08-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

## · 病例报告 ·

# HGSNAT 基因致病变异导致综合征性视网膜色素变性 1 例

姚凤霞<sup>1</sup> 孙子系<sup>2</sup> 张为民<sup>1</sup> 睢瑞芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京协和医院医学科学研究中心 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730;

<sup>2</sup>北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CIFMS#2021-I2M-1-003)

**Syndromic retinitis pigmentosa caused by bi-allelic pathogenic variants in HGSNAT gene**

Yao Fengxia<sup>1</sup>, Sun Zixi<sup>2</sup>, Zhang Weimin<sup>1</sup>, Sui Ruifang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College,

Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

**Fund program:** Medical and Health Science and Technology Innovation Engineering Project of

Chinese Academy of Medical Sciences (CIFMS#2021-I2M-1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220823-00386

患者, 男, 14 岁, 因自幼夜间视力差于 2019 年 7 月至北京协和医院就诊。患者为足月剖宫产, 自幼听力欠佳, 8 岁时因言语欠清行舌系带手术, 家族中无类似疾病患者。患者右眼裸眼视力 0.4, 矫正视力 0.6<sup>+</sup>(-0.50DS/-1.75DC×20); 左眼裸眼视力 0.5, 矫正视力 0.6<sup>+</sup>(-0.75DS/-1.00DC×160); 右眼眼压 15.6 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 左眼 11.7 mmHg; 双眼前节未见明显异常。眼底彩色照相显示视网膜广泛斑驳样色素改变, 黄斑区可见金箔样反光 (图 1A、B); 色盲本检查显示色觉无异常; 光学相干断层扫描显示双眼除中心凹外椭圆体带信号消失 (图 1C、D), 自发荧光显示双眼黄斑区高自发荧光 (图 1E、F); 视野示双眼中心透亮区 (图 1G、H); 视网膜电图检查显示双眼各波记录不到 (图 1I)。耳鼻喉科会诊行纯音测听检查, 提示患儿高频听力下降, 诊断为感音神经性耳聋。患者眉毛浓密, 四肢体毛多。临床拟诊断为综合征性视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)。

采集患者及其父母外周血, 提取 DNA 进行全外显子测序, 结果显示患者 HGSNAT 基因 (NM\_152419.2) 发生 c.493+5G>A 和 c.1819delG (p. Glu607Serfs \* 3) 变异 (图 2A、B), 分别来自于母亲和父亲, 这 2 个变异在公共人群数据库中均无基因变异频率数据。提取患者及其父母外周血 RNA, 逆转录 PCR 扩增, 对扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳和 Sanger 测序证实 c.493+5G>A 变异导致了异常剪切, 造成该基因整个外显子 4 跳跃, 外显子 3 和 5 连接并转录, 患者和其母亲同时检测到野生型和变异型 RNA (图 2C、D)。依据 ACMG 变异分级, 判定该病例 HGSNAT

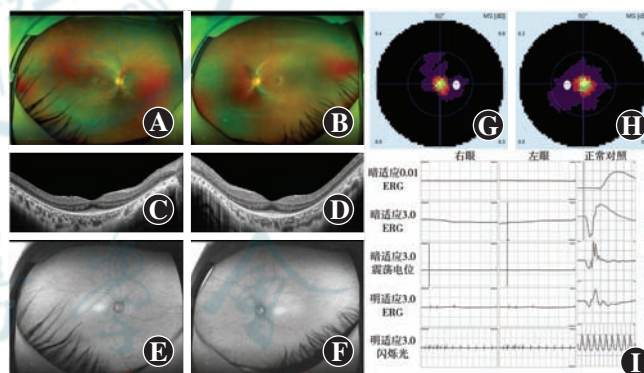


图 1 患者眼部表现 A、B: 右眼和左眼底彩色照相示双眼视网膜斑驳样色素改变, 黄斑区金箔样反光 C、D: 右眼和左眼 OCT 示除中心凹外椭圆体带信号消失 E、F: 右眼和左眼黄斑区高自发荧光 G、H: 右眼和左眼视野表现为中心透亮区 I: 患者和正常对照眼视网膜电图 患者双眼各波记录不到

基因变异均为致病性。患者晨尿甲苯胺蓝试验显示弱阳性, 提示尿液中有过量的酸性黏多糖。结合临床表现, 最终诊断为常染色体隐性遗传综合征性 RP。

**讨论** HGSNAT 基因在视网膜等中广泛高表达, 其变异可引起常染色体隐性遗传 RP 和黏多糖贮积症 III C (mucopolysaccharidosis, MPS III C)<sup>[1-2]</sup>。HGSNAT 基因编码的  $\alpha$ -氨基葡萄糖 N-乙酰转移酶是一种溶酶体膜蛋白, 其 C 末端位于细胞质中并包含一个位于溶酶体内的 N 末端信号肽, 其功能是将溶酶体内硫酸类肝素的  $\alpha$ -氨基葡萄糖乙酰化并转化为  $\alpha$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的底物。酶作用的辅因子乙酰辅酶 A 位于细胞