

圆锥角膜相关基因及角膜性状遗传学研究进展

程婉玉 综述 盛迅伦 审校

宁夏眼科医院 宁夏回族自治区人民医院 宁夏医科大学第三临床医学院, 银川 750001

通信作者: 盛迅伦, Email: shengxunlun@163.com

【摘要】 圆锥角膜是一种多发生于青少年的非炎症性角膜变性疾病, 由于进行性角膜基质变薄, 一般表现为高度不规则散光, 从而导致视力严重受损。近年来, 随着分子生物学研究的发展, 关于圆锥角膜的遗传学研究逐渐增多。大量研究发现一些圆锥角膜的发生具有明显的遗传性, 核基因组中众多基因可能与圆锥角膜发生密切相关。早期或亚临床期圆锥角膜一般仅表现为近视、散光及角膜局部轻度前凸, 不具有典型的临床表现, 因而诊断较为困难。通过对圆锥角膜患者亲代家属角膜形态的观察, 发现亲代家属角膜形态异常的概率较正常对照组发生率高。应用 Pentacam 角膜地形图检测患者亲代家属角膜性状, 通过对角膜曲率、角膜厚度及后表面高度等性状的评估, 说明角膜性状和遗传因素之间具有相关性。本文将对圆锥角膜患者相关基因及角膜性状的遗传学研究进行综述。

【关键词】 圆锥角膜; 基因; 遗传学; 角膜形态

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发项目 (2021BEG02045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210627-00374

Research progress of keratoconus-related genes and corneal traits

Cheng Wanyu, Sheng Xunlun

Ningxia Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, The Third Clinical Medical School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China

Corresponding author: Sheng Xunlun, Email: shengxunlun@163.com

【Abstract】 Keratoconus is a noninflammatory degenerative corneal disease that occurs most commonly in adolescent due to progressive thinning of the corneal stroma, typically characterized by highly irregular astigmatism, leading to severe visual impairment. In recent years, with the development of molecular biology, genetic research on keratoconus is gradually increasing. A large number of studies have found that the mutation of some nuclear genes and the release of inflammatory mediators may be closely related to keratoconus. Early phase or subclinical keratoconus generally has only the performance for myopic astigmatism and mild corneal slight lordosis, which are not typical clinical manifestations, so the diagnosis is difficult. By observing the corneal morphology of parental family members of patients with keratoconus, it is found that the probability of corneal morphology abnormality in parental family members is higher than that in control groups. Pentacam corneal topography was used to determine the corneal characteristics of the patients' parents and to evaluate corneal curvature, corneal thickness and posterior corneal surface elevation, showing that there is a correlation between corneal characteristics and genetic factors. This article reviews the heritability of genes and corneal characteristics in patients with keratoconus.

【Key words】 Keratoconus; Genes; Genetics; Corneal traits

Fund program: Ningxia Hui Autonomous Region Key Research and Development Project (2021BEG02045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210627-00374

圆锥角膜好发于青春期, 是以角膜中央或旁中央扩张变薄并向前呈锥形突起为特征的致盲眼病。圆锥角膜发病机制尚不清楚, 受到多种因素的共同作用^[1]。频繁揉眼者圆锥角膜的发生率偏高, 特别是在易感人群中, 揉眼对角膜造成的伤害及后果更严重^[2]。紫外线照射可损伤眼表, 进而诱发圆锥角膜。随着遗传学及基因检测技术的发展, 越来越多的证据表明遗传因素与圆锥角膜的发生密切相关, 并存在明显的遗传异质性^[1]。国外调查结果显示, 13.5%圆锥角膜患者有家族史^[3], 且其中部分家系内甚至可以连续 2~3 代发病^[4]。圆锥角膜患者亲属的患病率高达 3.34%~25.3%^[5-6]。对双生子圆锥角膜

遗传一致性的研究发现, 同卵双胞胎较异卵双胞胎有更高的遗传一致性^[7-8]。上述研究均表明圆锥角膜发生和发展过程中, 遗传因素起重要作用。目前认为圆锥角膜的主要遗传方式为常染色体隐性、显性遗传及线粒体遗传^[4,9]。近年来, 圆锥角膜相关基因分析及角膜性状的遗传学研究为其病因学研究提供了新的思路。本文就圆锥角膜相关基因及角膜性状遗传学研究进展进行综述。

1 圆锥角膜相关基因的研究

运用全基因组关联分析、候选基因分析及致病基因变异分

析对圆锥角膜相关基因的遗传学研究表明,一些圆锥角膜的发生具有明显的遗传异质性,核基因组中众多基因对该病的发生均有重要作用。同时,也有报道线粒体基因组发生改变也

1.1 核基因变异

近年来,运用候选基因分析及致病基因变异分析开展了大量针对圆锥角膜相关核基因变异的研究,使得圆锥角膜分子遗传学研究取得了很大进展。候选基因分析是指根据对某种疾病或性状已有的了解,直接从已知或潜在的基因中挑选出可能对该疾病或性状有影响的候选基因,进而对其进行分析的一种研究策略。随着新一代高通量测序的出现,测序技术有了快速发展。利用新一代测序技术,致病基因变异分析开始得到广泛运用。常用的致病基因变异分析的方法是目标序列捕获测序或全基因组外显子测序结合 Sanger 测序等检测技术确定遗传性眼病的致病基因及相应基因的致病变异。目前发现圆锥角膜相关核基因主要有视觉系统同源框 1 (visual system homeobox 1, *VSX1*)、锌指蛋白 469 (zinc finger protein 469, *ZNF469*)、锌指 E 盒结合同源框 1 (zinc finger E-boxbinding-homeobox 1, *ZEB1*)、超氧化物歧化酶 1 (superoxidedismutase 1, *SOD1*)、赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, *LOX*) 及炎症相关基因等。

1.1.1 *VSX1* 基因 *VSX1* 基因位于 20 号染色体 p11-q11,编码的蛋白在颅面部和眼部发育中发挥作用,该基因对于视网膜视锥型双极细胞的分化及维持细胞正常功能具有重要作用。Héon 等^[10]报道 *VSX1* 基因变异导致圆锥角膜和角膜营养不良。Barbaro 等^[11]发现 *VSX1* 基因在角膜创伤愈合过程中有表达,并促使角膜基质细胞向成纤维细胞转化,表明 *VSX1* 基因参与了角膜的病理生理过程,可能参与圆锥角膜等角膜相关疾病的发生。Wang 等^[12]收集了 30 个角膜移植后圆锥角膜患者的角膜组织以及 15 个正常角膜组织,发现与正常角膜相比,圆锥角膜角膜组织中 *VSX1* 和 α 平滑肌肌动蛋白的表达均增加,证明 *VSX1* 基因与角膜基质细胞的活化有关,可能参与了圆锥角膜的发病机制。Bisceglia 等^[13]通过对圆锥角膜患者 *VSX1* 基因变异分析,发现了 1 个新的变异位点,并证实了该基因在相当比例的圆锥角膜患者中扮演了重要角色,当其以常染色体显性方式遗传时,表现不同,外显率也不完全相同。此外,还有部分报道称该基因与圆锥角膜致病无关。王亚妮等^[14]运用 MassARRAY 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 分型技术针对 101 例散发性圆锥角膜患者的 *VSX1* 基因 SNP 进行检测,发现中国汉族人群 *VSX1* 基因 2 个 SNP 位点,但其多态性可能与圆锥角膜患病无关,*VSX1* 基因在圆锥角膜发病机制中的作用仍有待进一步研究证实。

1.1.2 *ZNF469* 基因 *ZNF469* 基因位于 16 号染色体^[15]。Yu 等^[16]指出 *ZNF469* 基因在中国圆锥角膜患者中具有致病作用,拓宽了中国人圆锥角膜的基因变异谱。目前认为,*ZNF469* 基因在角膜的正常发育过程中有重要作用,通过全基因组关联分析明确了该基因的一些位点与角膜厚度有关^[17]。Lechner 等^[18]发现 *ZNF469* 基因潜在可能致病的杂合基因变异可增加圆锥角膜患病风险,并强调 *ZNF469* 基因可能是迄今鉴定的最

重要的圆锥角膜遗传因子。但 Karolak 等^[19]在 42 例波兰圆锥角膜患者的 *ZNF469* 基因上未发现致病性变异位点,表明 *ZNF469* 基因变异与圆锥角膜无关。以上研究产生差异的原因尚不清楚,可能与入种有关。该基因具体的作用机制还有待进一步验证。

1.1.3 *ZEB1* 基因 *ZEB1* 基因位于 10 号染色体,编码锌指转录因子。Rao 等^[20]发现 *ZEB1* 基因变异占迟发性 Fuchs 角膜内皮营养不良病例的 2%,说明该基因与角膜内皮细胞的发育及营养障碍有关。Mazzotta 等^[21]报道了 1 例同时存在圆锥角膜、角膜上皮基底膜营养不良和 Fuchs 角膜内皮营养不良的患者携带有 *ZEB1* 基因变异。*ZEB1* 基因被发现与后部多形性角膜内皮营养不良 (posterior polymorphous corneal dystrophy, PPCD) 相关,Chung 等^[22]发现 *ZEB1-OVOL2-GRHL2* 基因轴的改变 (由 PPCD 相关基因变异引起) 导致角膜内皮细胞形态和分子通路的改变,包括 Wnt 信号通路的异常激活,说明该基因变异可导致角膜结构的改变,可能导致圆锥角膜的发生。赵良慧等^[23]报道了圆锥角膜一家系,家系中有 2 例圆锥角膜患者,先证者母亲临床表型正常。全外显子组测序发现先证者及其父亲均携带 *ZEB1* 基因杂合变异 (c. 643G>C, p. V215L),保守性分析显示该变异在各物种中高度保守,生物信息学预测显示该变异为致病性变异。Sanger 测序发现,该变异在家系内共分离。研究显示 *ZEB1* 基因变异是导致该家系出现圆锥角膜的原因。综上,*ZEB1* 基因在角膜疾病中具有独特的基因型-表型相关性,并被证实圆锥角膜家系中存在一定的遗传性。

1.1.4 *SOD1* 基因 *SOD1* 基因位于 21 号染色体,编码一种主要的细胞质抗氧化酶,并且与唐氏综合征相关^[24]。由于氧化应激和唐氏综合征均被发现与圆锥角膜相关^[25],因此该基因被选为圆锥角膜的候选基因。Gadelha 等^[26]在巴西 1 例严重圆锥角膜患者基因检测中检测到 *SOD1* 基因缺失,证明 *SOD1* 基因与圆锥角膜有很强的相关性,可能在患者角膜的基因转录水平中发挥作用。近年来,也有部分研究发现 *SOD1* 基因与圆锥角膜并无关联性,将圆锥角膜患者 DNA 片段测序数据与参考序列进行比对,结果显示患者 *SOD1* 无变异^[27]。针对该基因,有必要使用二代测序等技术来研究圆锥角膜潜在的致病变异位点。

1.1.5 *LOX* 基因 *LOX* 基因位于 5q23.2 染色体区域,包括 7 个外显子和 6 个内含子。Xu 等^[28]利用二代测序技术在中国圆锥角膜患者中筛选出 *LOX* 等相关基因,发现其在圆锥角膜患者中表达水平下降,扩大了圆锥角膜的基因变异谱,提供了新的研究位点。Mok 等^[29]发现 *LOX* 基因变异与韩国人群圆锥角膜的易感性相关,*LOX* 基因可能是圆锥角膜强有力的生物学标志物。Shetty 等^[30]发现 *LOX* 基因在角膜成纤维细胞中的异位表达能显著诱导胶原凝胶收缩,证实了 *LOX* 基因在增强角膜基质中的作用,可用来揭示角膜的扩张易感性。这些研究说明 *LOX* 基因参与了圆锥角膜的病理过程,该基因变异可能使角膜基质胶原纤维交联减少,从而导致角膜生物力学变弱。

1.1.6 炎症细胞因子相关基因 揉眼、佩戴角膜接触镜或长期暴露于紫外线中是圆锥角膜发病的重要危险因素,可能促发

炎症介质的释放和影响角膜细胞的自我愈合功能,导致细胞凋亡及基质胶原纤维的减少^[31]。有研究已经将一些炎症细胞因子与圆锥角膜联系起来并对其深入研究,如白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-7、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β 2 (transforming growth factor- β , TGF- β 2) 等。Wang 等^[32]证实了角膜基质细胞凋亡是圆锥角膜发病的起始阶段,这可能是 *IL-1* 基因水平的改变引起的,证实了在中国汉族人群中,*IL-1* 基因多态性与圆锥角膜风险相关,这有助于我们深入了解圆锥角膜的发病机制。Arbab 等^[33]研究表明,*TNF- α* 基因多态性是圆锥角膜一种重要的遗传风险因素及发病机制,进一步证实炎症通路在圆锥角膜发展中的作用。Araki-Sasaki 等^[34]曾报道过 1 例圆锥角膜患者的角膜基质中抗 TGF- β 诱导蛋白持续上调,同时胶原纤维发生改变,表明这些变化是圆锥角膜潜在的生物学标志。同时,已有研究证明,角膜表面及泪膜、房水、角膜缘血管等部位炎症细胞因子的增加在圆锥角膜的发病机制中起着重要作用^[35],炎症细胞因子的致病性有助于圆锥角膜发病机制的研究。

除上述基因及部分相关炎症细胞因子外,还有很多研究发现其他核基因与圆锥角膜致病性相关,如 *MPDZ-NFIB* 基因等。Wang 等^[36]证实了 *MPDZ-NFIB* SNP rs1324183 与圆锥角膜的相关性,并揭示了该 SNP 与圆锥角膜的严重程度和角膜参数具有相关性。*MPDZ-NFIB* SNP rs1324183 是一种被公认的遗传标志物,可用于监测圆锥角膜发展的严重程度。此外,*COL5A1*、*CAST*、*RAB3GAP1*、*HGF*、*FNDC3B*、*FOXO1*、*DOCK9*、*WNT10A*、*COL4A3*、*COL4A4* 等基因均被报道可能与圆锥角膜相关。

1.2 线粒体基因变异

线粒体基因变异是完全不同于核基因变异引起疾病的一类变异,线粒体基因变异是由于线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 发生了重复、缺失或点突变,呈母系遗传。人类 mtDNA 包含 37 个基因,所有基因都是维持线粒体正常功能所必需的。Hao 等^[37]发现 mtDNA 完整性缺失、含量降低、转录水平升高与圆锥角膜有关,mtDNA 含量高的受试者患疾病风险增加,可能与其影响活性氧的产生有关。Hao 等^[38]发现在汉族人群中 mtDNA 拷贝数与圆锥角膜相关,而单倍群与圆锥角膜无关。患者白细胞 mtDNA 拷贝数较对照组减少,提示 mtDNA 拷贝数减少是圆锥角膜遗传易感性的表现,是圆锥角膜发病的原因之一。Abu-Amero 等^[39]通过对沙特阿拉伯圆锥角膜患者和同种族健康对照组基因分析发现,线粒体单倍群 H 和 R 可增加圆锥角膜的患病风险。以上研究均说明,线粒体基因变异可导致圆锥角膜,为 mtDNA 在圆锥角膜病因学中可能的作用提供了证据。

2 圆锥角膜患者角膜代表性状的遗传

角膜形态是人的生物学性状之一,如身高、肤色等其他身体特征一样,角膜形态性状也具有遗传性。尽管并不是所有的角膜性状都是以简单的孟德尔方式遗传,但遗传因素在角膜曲率、厚度和后表面高度等性状中扮演着重要角色。近年来,随

着角膜地形图及眼前节分析技术的发展和一些强有力的分析工具的出现,对圆锥角膜患者角膜性状的遗传学研究取得了很大进展。李杰等^[40]采用 Pentacam 角膜地形图 Belin 系统分析圆锥角膜患者亲代角膜性状,发现患者亲代具有亚临床圆锥角膜的早期隐匿性改变。Hashemi 等^[41]通过前瞻性病例对照研究发现,圆锥角膜患者一代亲属发生圆锥角膜或亚临床圆锥角膜的概率为 18%,一代亲属角膜形态参考数值存在至少 1 项异常的概率为 34%,定性分析发现圆锥角膜患者一代亲属角膜地形图异常的发生率明显高于对照组。说明角膜性状和遗传因素之间具有相关性,为进一步研究圆锥角膜的遗传机制提供了依据和新思路。

2.1 角膜曲率性状的遗传

早期圆锥角膜的主要特点为角膜后表面的形态变化,特别是后表面曲率,角膜后表面参数的变化较前表面参数更为重要。Heydarian 等^[42]发现表面变异指数和垂直不对称指数等圆锥角膜相关指标有较高的遗传率。采用 Pentacam 观察以家族为单位的角膜前后表面曲率和一些角膜地形测量指标,发现角膜曲率及其他角膜形态相关指标有家族聚集性,且角膜后表面曲率的遗传率略高于角膜前表面曲率,证实了角膜后表面曲率与遗传因素的高度相关性。Klein 等^[43]利用 189 个家系 715 个个体的数据,对眼轴长度、前房深度和角膜曲率进行了家族相关性和遗传度分析,结果证实角膜曲率、前房深度等潜在特征具有高度遗传性。

2.2 角膜后表面高度性状的遗传

角膜后表面高度的变化是早期圆锥角膜形态改变的重要特点,与正常角膜后表面高度值相比,临床期及临床前期圆锥角膜后表面高度最大值、最小值及高度差比较差异均有统计学意义^[44]。Jia 等^[45]在亚临床圆锥角膜患者研究中发现,角膜后表面高度异常是诊断亚临床圆锥角膜的敏感参数,优于角膜前表面高度。李杰等^[40]在研究圆锥角膜患者亲代角膜地形图时发现,圆锥角膜患者亲代与无圆锥角膜患者的亲代角膜后表面高度偏差值比较,差异有统计学意义。圆锥角膜亲代角膜后表面高度为 8.0 μm ,明显高于角膜后表面高度临界值 7.5 μm ,角膜后表面高度值在圆锥角膜患者亲代中表现出最高的特异度。Steele 等^[6]通过观察圆锥角膜患者亲代家属角膜形态,发现约 53.3% 具有圆锥角膜特征的患者亲属角膜后表面高度明显异常。

2.3 角膜厚度性状的遗传

圆锥角膜患者角膜厚度会随病情进展逐渐变薄,角膜厚度的变化是评估圆锥角膜患者严重程度的重要指标。Ambrósio 等^[46]提出区分圆锥角膜患者与健康人的最佳参数为 Ambrósio 平均相关厚度指数和 Ambrósio 最大相关厚度指数 (Ambrósio's relational max thickness, ARTmax)。Hashemi 等^[47]采用 Pentacam 研究角膜顶点、入瞳中心、最薄点、角膜平均厚度进展指数和 ARTmax 的遗传率,发现角膜顶点厚度遗传率最高,ARTmax 遗传率最低,分别为 85% 和 27.62%;入瞳中心角膜厚度、最薄点和角膜平均厚度进展指数遗传率分别为 82.0%、77.0% 和 31.49%。Kaya 等^[48]对诊断为临床圆锥角膜患者的

一级亲属进行 Orbscan II 分析,一级亲属角膜中央厚度为 (523.7±40.4) μm,薄于对照组的 (546.3±33.1) μm。厚度参数的高遗传性证实了角膜厚度性状与遗传因素高度相关,也为圆锥角膜遗传学和分子生物学研究提供了新思路。

2.4 角膜地形图检查中角膜性状相关指标的遗传

角膜地形图是对整个角膜表面进行分析的临床检查手段,目前多使用 Pentacam 角膜地形图分析系统结合角膜生物力学分析仪 Corvis ST 对圆锥角膜进行早期诊断,从而评估病情及交联术后角膜状态。Corvis ST 可有效测量角膜生物力学特性,多种生物力学参数均对圆锥角膜具有诊断意义^[49]。李杰等^[40]发现圆锥角膜患者亲代家属角膜地形图可疑指标和病理指标的比例分别约为屈光不正患者亲代家属的 1.5 和 3 倍。亲代与子代圆锥角膜的发病情况具有相关性。Pentacam 角膜地形图合并 Belin 分析发现,亲代母亲的角膜总偏差值、后表面高度、角膜最薄点厚度值以及父亲指标中角膜总偏差值、角膜前表面最大曲率与子代呈强相关性。圆锥角膜患者亲代家属大多无明显症状和临床体征,裂隙灯显微镜检查无明显异常,矫正视力达到或接近正常。但通过 Pentacam 等地形图分析系统的检测,可发现角膜前表面曲率、角膜后表面屈光度和后表面高度的变化。

3 小结及展望

圆锥角膜是一种复杂的遗传异质性疾病,发病机制尚不明确,候选基因分析及致病基因变异分析为其病因学研究提供了新的研究思路。通过候选基因分析和致病基因变异分析等检测技术已发现了一些对于圆锥角膜或角膜代表性性状有影响的候选基因。其中核基因组中的一些基因变异与圆锥角膜的发生及角膜性状改变相关,但这些变异位点影响疾病发生的病理机制尚不明确。应用 Pentacam 角膜地形图检测圆锥角膜患者亲属角膜形态,其指标可量化体现出圆锥角膜的遗传性状。Kaya 等^[48]在 72 例圆锥角膜患者一级亲属中确诊 8 例临床期圆锥角膜。圆锥角膜患者的 1 级亲属中圆锥角膜的发生率为 11%,而一般人群中圆锥角膜的发生率为 0.05%。Klein 等^[43]和吴元等^[49]通过对圆锥角膜患者亲属角膜形态观察发现,圆锥角膜患者的亲属有很高的圆锥角膜患病率,角膜地形图检查对于圆锥角膜患者的家庭成员诊断圆锥角膜很重要。早期或亚临床期圆锥角膜一般不具有典型的临床表现,因而诊断较为困难,患者因此可能错过最佳治疗时期。目前,圆锥角膜的治疗方面,角膜胶原交联术比传统的硬性透气性角膜接触镜显示出良好的治疗效果及优势,原因在于角膜胶原交联术是通过增加角膜胶原纤维之间的化学链接,提高角膜的生物力学性状,从而控制或延缓圆锥角膜的进展,避免行角膜移植手术^[50]。通过早期对患者亲代家属进行角膜地形图检查,明确是否具有相对应的角膜性状改变,对早期诊断及治疗具有一定帮助。同时,通过对圆锥角膜患者及其家属进行基因检测,明确是否携带圆锥角膜相关基因变异,更有助于疾病的诊断。运用新一代测序技术在圆锥角膜患者及亲属中筛查相关基因变异,以及对变异携带者及其亲属相关角膜代表性性状更广泛的研究,能

为揭示圆锥角膜的分子遗传学发病机制和帮助圆锥角膜的诊断与治疗提供有价值的信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐丽妍,杨凯丽,任胜卫.圆锥角膜的危险因素研究进展[J].中华实验眼科杂志,2020,38(6):543-547. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190131-00041.
- [2] 李丹,任胜卫,赵东卿.揉眼在圆锥角膜发生和发展中的作用[J].中华实验眼科杂志,2021,39(4):356-359. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200602-00391.
- [3] Li D, Ren SW, Zhao DQ. Role of eye rubbing in the occurrence and development of keratoconus[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(4): 356-359. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200602-00391.
- [4] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年)[J].中华眼科杂志,2019,55(12):891-895. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.004.
- [5] Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2011, 18(1):2-6. DOI:10.4103/0974-9233.75876.
- [6] Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, et al. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination[J]. Am J Med Genet, 2000, 93(5):403-409.
- [7] Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, et al. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2008, 36(9):824-830. DOI:10.1111/j.1442-9071.2009.01908.x.
- [8] 史伟云.角膜[M].北京:人民卫生出版社,2018:82-845.
- [9] Hao XD, Chen P, Zhang YY, et al. De novo mutations of *TUBA3D* are associated with keratoconus [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1):13570 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051577/>. DOI:10.1038/s41598-017-13162-0.
- [10] 徐丽妍,杨凯丽,任胜卫.圆锥角膜的遗传学研究进展[J].国际眼科杂志,2020,20(5):796-800. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.11.
- [11] Xu LY, Yang KL, Ren SW. Progress in genetic research on keratoconus [J]. Int Eye Sci, 2020, 20(5):796-800. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.11.
- [12] Héon E, Greenberg A, Kopp KK, et al. *VSX1*: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(9):1029-1036. DOI:10.1093/hmg/11.9.1029.
- [13] Barbaro V, Di Iorio E, Ferrari S, et al. Expression of *VSX1* in human corneal keratocytes during differentiation into myofibroblasts in response to wound healing[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(12):5243-5250. DOI:10.1167/iovs.06-0185.
- [14] Wang YN, Liu XN, Wang XD, et al. Expression of visual system homeobox 1 in human keratoconus[J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(2):201-206. DOI:10.18240/ijo.2019.02.03.
- [15] Biscaglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, et al. *VSX1* mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus; detection of a novel mutation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(1):39-45. DOI:10.1167/iovs.04-0533.
- [16] 王亚妮,张长宁,金天博,等.视觉同源基因多态性与散发性圆锥角膜易感性的关联研究[J].中华实验眼科杂志,2012,30(12):1110-1113. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.015.
- [17] Wang YN, Zhang CN, Jin TB, et al. Association of visual system homeobox gene polymorphisms with the risk of sporadic keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(12):1110-1113. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.015.
- [18] Rohrbach M, Spencer HL, Porter LF, et al. *ZNF469* frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components [J]. Mol Genet Metab, 2013, 109(3):289-295. DOI:10.1016/j.ymgme.2013.04.014.
- [19] Yu X, Chen B, Zhang X, et al. Identification of seven novel *ZNF469* mutations in keratoconus patients in a Han Chinese population[J]. Mol Vis, 2017, 23:296-305.
- [20] Vithana EN, Aung T, Khor CC, et al. Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(4):649-658. DOI:10.1093/hmg/ddq511.
- [21] Lechner J, Porter LF, Rice A, et al. Enrichment of pathogenic alleles in

- the brittle cornea gene, *ZNF469*, in keratoconus[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(20): 5527-5535. DOI: 10.1093/hmg/ddu253.
- [19] Karolak JA, Gambin T, Rydzanicz M, et al. Evidence against ZNF469 being causative for keratoconus in Polish patients[J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(3): 289-294. DOI: 10.1111/aos.12968.
- [20] Rao BS, Ansar S, Arokiasamy T, et al. Analysis of candidate genes *ZEB1* and *LOXHD1* in late-onset Fuchs' endothelial corneal dystrophy in an Indian cohort[J]. Ophthalmic Genet, 2018, 39(4): 443-449. DOI: 10.1080/13816810.2018.1474367.
- [21] Mazzotta C, Traversi C, Raikup F, et al. First identification of a triple corneal dystrophy association: keratoconus, epithelial basement membrane corneal dystrophy and fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. Case Rep Ophthalmol, 2014, 5(3): 281-288. DOI: 10.1159/000367937.
- [22] Chung DD, Zhang W, Jatavallabhula K, et al. Alterations in GRHL2-OVOL2-ZEB1 axis and aberrant activation of Wnt signaling lead to altered gene transcription in posterior polymorphous corneal dystrophy[J]. Exp Eye Res, 2019, 188: 107696 [2024-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233731/. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107696.
- [23] 赵良慧, 蔡涛, 杜显丽. 圆锥角膜家系中 *ZEB1* 基因突变的致病性分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(2): 98-104. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.358.
- Zhao LH, Cai T, Du XL. Mutation analysis of *ZEB1* in a pedigree with keratoconus[J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ, 2021, 35(2): 98-104. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.358.
- [24] Cowley PM, Nair DR, DeRuisseau LR, et al. Oxidant production and SOD1 protein expression in single skeletal myofibers from Down syndrome mice[J]. Redox Biol, 2017, 13: 421-425. DOI: 10.1016/j.redox.2017.07.003.
- [25] Vega-Estrada A, Fariselli C, Alio JL. Posterior corneal features in patients with Down syndrome and their relation with keratoconus[J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104(12): 1683-1689. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314939.
- [26] Gadelha D, Feitosa A, da Silva RG, et al. Screening for novel *LOX* and *SOD1* variants in keratoconus patients from Brazil[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(2): 138-148. DOI: 10.18502/jovr.v15i2.6730.
- [27] Nejabat M, Naghash P, Dastsooz H, et al. *VX1* and *SOD1* mutation screening in patients with keratoconus in the South of Iran[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2017, 12(2): 135-140. DOI: 10.4103/jovr.jovr_97_16.
- [28] Xu X, Zhang X, Cui Y, et al. Three novel variants identified within ECM-related genes in Chinese Han keratoconus patients[J/OL]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5844 [2024-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246022/. DOI: 10.1038/s41598-020-62572-0.
- [29] Mok JW, So HR, Ha MJ, et al. Association with corneal remodeling related genes, *ALDH3A1*, *LOX*, and *SPARC* genes variations in Korean keratoconus patients[J]. Korean J Ophthalmol, 2021, 35(2): 120-129. DOI: 10.3341/kjo.2020.0138.
- [30] Shetty R, Kumar NR, Khamar P, et al. Bilaterally asymmetric corneal ectasia following SMILE with asymmetrically reduced stromal molecular markers[J]. J Refract Surg, 2019, 35(1): 6-14. DOI: 10.3928/1081597X-20181128-01.
- [31] 万奇, 邓应平. 慢性角膜损伤与圆锥角膜发病机制研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2014, (8): 1410-1412. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.11.
- Wan Q, Deng YP. Analysis on pathogenesis of keratoconus with chronic corneal trauma[J]. Int Eye Sci, 2014, (8): 1410-1412. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.11.
- [32] Wang Y, Wei W, Zhang C, et al. Association of interleukin-1 gene single nucleotide polymorphisms with keratoconus in Chinese Han population[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(5): 630-635. DOI: 10.3109/02713683.2015.1045083.
- [33] Arbab M, Tahir S, Niazi MK, et al. *TNF- α* genetic predisposition and higher expression of inflammatory pathway components in keratoconus[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(9): 3481-3487. DOI: 10.1167/iovs.16-21400.
- [34] Araki-Sasaki K, Osakabe Y, Fujita K, et al. Collagen fiber changes related to keratoconus with secondary corneal amyloidosis[J]. Int Med Case Rep J, 2018, 11: 193-199. DOI: 10.2147/IMCRJ.S162655.
- [35] 苏渲迪, 汪阿美, 张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(2): 244-247. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.13.
- Su XD, Wang AM, Zhang WF. A review on inflammation cytokines in pathogenesis of keratoconus[J]. Int Eye Sci, 2019, 19(2): 244-247. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.13.
- [36] Wang YM, Ma L, Lu SY, et al. Analysis of multiple genetic loci reveals MPDZ-NF1B rs1324183 as a putative genetic marker for keratoconus[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(12): 1736-1741. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312218.
- [37] Hao XD, Chen ZL, Qu ML, et al. Decreased integrity, content, and increased transcript level of mitochondrial DNA are associated with keratoconus[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165580 [2024-03-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783701/. DOI: 10.1371/journal.pone.0165580.
- [38] Hao XD, Chen P, Wang Y, et al. Mitochondrial DNA copy number, but not haplogroup is associated with keratoconus in Han Chinese population[J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 59-63. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.016.
- [39] Abu-Amro KK, Azad TA, Sultan T, et al. Association of mitochondrial haplogroups H and R with keratoconus in Saudi Arabian patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(5): 2827-2831. DOI: 10.1167/iovs.14-14300.
- [40] 李杰, 荆丽丽, 杜显丽. 圆锥角膜患者亲代角膜地形图的特征研究[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 456-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20191008-00200.
- Li J, Jing LL, Du XL. Characteristics of corneal topography in parents of keratoconus patients[J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(6): 456-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20191008-00200.
- [41] Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis[J]. Cornea, 2020, 39(2): 263-270. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002150.
- [42] Heydarian S, Hashemi H, Yekta A, et al. Heritability of corneal curvature and Pentacam topometric indices: a population-based study[J]. Eye Contact Lens, 2019, 45(6): 365-371. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000589.
- [43] Klein AP, Suktitipat B, Duggal P, et al. Heritability analysis of spherical equivalent, axial length, corneal curvature, and anterior chamber depth in the Beaver Dam Eye Study[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(5): 649-655. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.61.
- [44] 杨洋, 蒋爱民. 圆锥角膜的分类与早期诊断[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2015, (4): 213-218. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2015.04.011.
- Yang Y, Jiang AM. The classification and diagnosis of keratoconus[J]. Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition), 2015, (4): 213-218. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2015.04.011.
- [45] Jia Y, Zhu H, Zhou J. Pentacam scheimpflug topography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases[J/OL]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(1): 209 [2024-03-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488649/. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.10.004.
- [46] Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus[J]. J Refract Surg, 2011, 27(10): 753-758. DOI: 10.3928/1081597X-20110721-01.
- [47] Hashemi H, Yekta A, Heydarian S, et al. Heritability of pachymetric indices using Pentacam Scheimpflug imaging[J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104(7): 985-988. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314640.
- [48] Kaya V, Utine CA, Altunsoy M, et al. Evaluation of corneal topography with Orbscan II in first-degree relatives of patients with keratoconus[J]. Cornea, 2008, 27(5): 531-534. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318165d110.
- [49] 吴元, 李晓丽, 晏晓明, 等. 基于 Corvis ST 的角膜生物力学参数在圆锥角膜诊断中的价值[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(2): 130-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.011.
- Wu Y, Li XL, Yan XM, et al. Research of diagnostic value of corneal biomechanical parameters based on Corvis ST in keratoconus[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(2): 130-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.011.
- [50] 贾桂祯, 程梦雅, 王林农. 角膜胶原交联术治疗角膜病的新进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 245-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016.
- Jia GZ, Cheng MY, Wang LN. Research advances of corneal collagen cross-linking in the treatment of corneal diseases[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(3): 245-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016.

(收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-09-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

