

## 病理性近视并发症遗传学研究进展

陆强 综述 竺向往 卢奕 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科 国家卫生健康委近视眼及相关眼病重点实验室  
中国医学科学院近视眼及相关眼病重点实验室,上海 200031

通信作者:卢奕,Email:luyieent@163.com

**【摘要】** 病理性近视以眼轴过度增长为特征,并伴有眼球后极部结构改变,在临床上应区别于高度近视。相比高度近视,病理性近视人群往往有更大概率并发白内障、青光眼及一系列视网膜脉络膜病变。迄今为止,大量的遗传学研究结果通过全基因组关联分析、家系研究及病例报道等诸多方式为我们提供了与高度近视及诸多眼部并发症发生和发展相关的基因位点,其中部分基因在眼轴的过度增长及相关并发症中扮演着重要角色。病理性近视在临床表现及预后方面均有别于单纯的高度近视,具有特征性的遗传背景,本研究基于已知的高度近视致病基因,对病理性近视并发症发生和发展的相关基因进行了归纳整理:在病理性近视并发早发快速进展的核性白内障人群中存在胶原、抗氧化、眼底病相关基因表达的改变;在病理性近视并发开角型青光眼患者中则存在升压基因及胶原相关基因的变异;此外,胶原和生长因子相关基因变异与诸多病理性近视并发眼底病变有关。对病理性近视并发症遗传背景的进一步了解,有助于为日后探讨病理性近视特征性遗传学改变奠定基础,对病理性近视的临床诊断及并发症的防治提供新的手段。

**【关键词】** 病理性近视; 并发症; 基因; 白内障; 开角型青光眼; 眼底病变; 近视性脉络膜新生血管  
**基金项目:** 国家自然科学基金 (81670835)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210429-00288

### Advances in genetic research on complications of pathological myopia

Lu Qiang, Zhu Xiangjia, Lu Yi

Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Myopia and Related Eye Disease, NHC, Key Laboratory of Myopia and Related Eye Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Lu Yi, Email: luyieent@163.com

**【Abstract】** Pathological myopia is characterized by excessive axial elongation with structural changes at the posterior pole of the eye and should be distinguished from high myopia in clinical practice. People with pathological myopia are more likely to develop cataracts, glaucoma, and a range of retinal and choroidal pathologies than those with high myopia. To date, a large number of genetic studies have provided us with gene loci associated with the onset and development of high myopia and many ocular complications through genome-wide association analysis, family studies, and case reports. Among these genes, some play essential roles in both axial elongation and related complications. Considering that pathologic myopia is different from high myopia in the aspects of clinical manifestation and prognosis, and has a characteristic genetic background, this article attempts to summarize the genes associated with pathological myopia-related complications. There are changes in the expression of collagen, antioxidation, and fundus disease-related genes in people with pathological myopia complicated with early-onset and rapidly progressing nuclear cataracts. There are variations in the hypertension and collagen-related genes in patients with pathological myopia complicated with open-angle glaucoma. In addition, gene variations related to collagen and growth factors are associated with many pathological myopia complicated with fundus diseases. Further understanding of the genetic background of the complications of pathological myopia will help lay the foundation for future research on the characteristic genetic changes of the disease to provide new tools for the clinical diagnosis of it and the prevention and treatment of complications.

**【Key words】** Myopia, degenerative; Complications; Genes; Cataract; Open-angle glaucoma; Retinopathy; Myopic choroidal neovascularization

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81670835)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210429-00288

病理性近视是以过度的眼轴增长并伴有眼球后极部结构改变(包括后巩膜葡萄肿、近视性黄斑病变及高度近视相关的视神经病变)为特征的眼部疾病<sup>[1]</sup>。病理性近视在临床上应区别于高度近视,后者为等效球镜度数超过-6.0 D 或眼轴长度超过 26 mm,伴或不伴有其他眼部病变的近视性眼部改变。据报道,在亚洲人群中,病理性近视发病率为 0.9%~3.1%<sup>[2]</sup>,高度近视发病率为 2.8%~9.1%<sup>[3-4]</sup>。相比高度近视,病理性近视人群往往更大概率伴有早发性白内障、青光眼、后巩膜葡萄肿、视网膜脱离、黄斑裂孔、视网膜脉络膜萎缩、近视性脉络膜新生血管(myopic choroidal neovascularization, mCNV)等诸多并发症<sup>[1-2,5]</sup>,是导致低视力,甚至致盲的主要原因之一。病理性近视的发病机制具有复杂性和多元性,来自环境和遗传方面的诸多因素共同影响着其发生和发展。遗传因素方面,至今已有超过 150 个基因和 25 个基因位点被证实与近视发病相关,其中近 20 个基因位点被证明与高度近视相关<sup>[6]</sup>,但尚无针对病理性近视遗传学层面的研究。病理性近视在眼部并发症的发生与视力预后方面应区别于单纯的高度近视,对病理性近视遗传背景的探索对于其病理机制的深入理解以及后续并发症的预测和诊疗具有极其重要的价值。本综述旨在对病理性近视并发症的遗传背景进行整理和分析,在已知高度近视致病基因研究的基础上,对与病理性近视并发症发生和发展相关的基因进行归纳整理,以期为今后探讨病理性近视特征性的遗传背景奠定基础,并为病理性近视的临床诊断以及相关并发症的预防和治疗提供新思路。

## 1 高度近视相关基因

迄今为止,针对高度近视致病基因的研究众多。其中,经国际人类基因组命名委员会批准,并且在《人类孟德尔遗传》上发布的高度近视相关基因位点有近 20 个,也提出了相应位点的众多候选基因。此外,国际近视研究院(International myopia institute, IMI)也总结了通过连锁分析、候选基因研究、全基因组关联分析及并发高度近视的系统性疾病研究等方式探索到的众多近视相关基因,其中也有与高度近视有关的致病基因<sup>[7]</sup>。

## 2 病理性近视并发症及其候选基因

### 2.1 早发型、快速进展的核性白内障

病理性近视并发性白内障具有早发、进展迅速、多为核性白内障的特点<sup>[8]</sup>。先前的研究显示,高度近视并发白内障的患者可分为两类,一类进展缓慢且通常不会发展为核性硬化性白内障,而另一类则进展迅速最终演变为黑核且有更高的概率出现后囊破裂、视网膜脱离等术后并发症<sup>[8]</sup>,后者可能与病理性近视更相关。我们认为可能存在相关的遗传因素导致病理性近视患者相比单纯性高度近视患者更易并发此特殊类型的白内障,胶原相关基因、抗氧化相关基因和眼底病相关基因已被证实与高度近视和白内障的发生和发展均相关(表 1)。

**2.1.1 胶原相关基因** *LEPREL1* 和 *COL2A1* 这 2 个胶原基因在高度近视和白内障的发生和发展中均扮演着重要角色,在国内及国外的家系内全外显子测序研究中被证明与高度近视

和早发型白内障发病有关<sup>[9-10]</sup>。*LEPREL1* 又称 *P3H2*,负责编码脯氨酸羟化酶且参与 I、II、IV、V 型胶原的翻译后修饰。*COL2A1* (II 型胶原  $\alpha 1$  链)则主要编码 II 型胶原,与非综合征性的眼部症状相关<sup>[10]</sup>。关于胶原与病理性近视并发性白内障的联系现有 2 个理论:(1)直接因果理论认为胶原改变是早发型核性白内障的独立危险因素,因为胶原基因变异可导致晶状体囊膜功能异常,影响正常的氧化应激和代谢,最终导致白内障发生<sup>[9,12]</sup>。(2)间接因果理论则认为,近视患眼巩膜胶原分子降解增加而合成减少,其支撑作用减弱进而导致眼轴过度增长;而长眼轴作为白内障发生和发展的独立因素之一可改变玻璃体状态,增加氧化应激损伤,从而增加白内障的发生风险<sup>[41]</sup>。这 2 种因果理论究竟各自在多大程度上导致早发、快速进展的核性白内障还有待进一步研究。

**2.1.2 抗氧化相关基因** 抗氧化相关基因以及协同的相关基因近年也成为了病理性近视并发性白内障的研究热点。氧化应激可通过多种机制诱导巩膜细胞凋亡及细胞外基质降解,进而导致高度近视<sup>[42]</sup>。而在我国的一项病例对照研究中,高度近视患眼内的抗氧化基因 *GSTP1* 和 *TXNRD2* 被证实存在超甲基化而表达下降,影响了晶状体的抗氧化功能<sup>[42]</sup>。此外,编码细胞内伴侣蛋白的 *CRYAA* 基因超甲基化,可降低晶状体纤维抵抗氧化应激的能力,使得变性蛋白无法复原从而加速白内障进展<sup>[8]</sup>。尽管暂无研究证实 *GSTP1*、*TXNRD2* 和 *CRYAA* 基因的基因多态性与高度近视发病有关,但其可考虑作为未来研究病理性近视并发性白内障的重要靶点。

表 1 病理性近视并发症及其候选基因

| 病理性近视并发症       | 候选基因   |
|----------------|--|
| 早发型、快速进展的核性白内障 |  |
| 胶原相关基因         | <i>LEPREL1</i> <sup>[9]</sup> , <i>COL2A1</i> <sup>[10]</sup>  |
| 抗氧化相关基因        | <i>CRYAA</i> <sup>[11]</sup> , <i>GSTP1</i> <sup>[12]</sup> , <i>TXNRD2</i> <sup>[12]</sup>  |
| 眼底病变相关基因       | <i>RBP3</i> <sup>[13]</sup> , <i>RPGR</i> <sup>[14]</sup> , <i>C8orf37</i> <sup>[15]</sup>   |
| 其他             | <i>CTNND2</i> <sup>[16]</sup>  |
| 开角型青光眼         |  |
| 升压基因           | <i>MYOC</i> <sup>[17-18]</sup>   |
| 胶原相关基因         | <i>COL1A1</i> <sup>[19]</sup> , <i>COL2A1</i> <sup>[20]</sup> , <i>COL18A1</i> <sup>[21]</sup> , <i>MMPs</i> <sup>[22]</sup> , <i>FBN1</i> <sup>[23]</sup> , <i>BMP4</i> <sup>[24]</sup> , <i>LOXLI</i> <sup>[25]</sup>  |
| 视网膜脱离、劈裂和裂孔    |  |
| 胶原相关基因         | <i>COL1A1</i> <sup>[19]</sup> , <i>COL2A1</i> <sup>[10,26]</sup> , <i>COL9A1</i> <sup>[27]</sup> , <i>COL9A2</i> <sup>[27]</sup> , <i>COL9A3</i> <sup>[27]</sup> , <i>COL11A1</i> <sup>[10,26,28]</sup> , <i>COL18A1</i> <sup>[29]</sup> , <i>LOXL3</i> <sup>[30]</sup> , <i>LRP2</i> <sup>[31]</sup> , <i>FBN1</i> <sup>[32]</sup> , <i>LEPREL1</i> <sup>[9]</sup> , <i>Lumican</i> <sup>[33]</sup> , <i>MMPs</i> <sup>[34]</sup> , <i>ADAMTS</i> <sup>[35]</sup> |
| 生长因子相关基因       | <i>TGF-<math>\beta</math></i> <sup>[36-37]</sup> , <i>BMP2</i> <sup>[37]</sup> , <i>BMP4</i> <sup>[37]</sup> , <i>LRPAP1</i> <sup>[36]</sup>   |
| 其他             | <i>OCA2</i> <sup>[7]</sup>   |
| 近视性脉络膜新生血管     |  |
| 胶原相关基因         | <i>COL8A1</i> <sup>[38]</sup>  |
| 生长因子相关基因       | <i>VEGF</i> <sup>[39]</sup>  |
| 其他             | <i>TSPAN12</i> <sup>[40]</sup>   |

**2.1.3 眼底病变相关基因** 与眼底病变相关的诸多基因变异,如 *RBP3*、*RPGR* 和 *C8orf37* 基因也与病理性近视并发性白内障有紧密联系<sup>[13-15]</sup>。*RBP3* 基因经全基因组关联分析和病例报告证实与高度近视相关<sup>[13,43]</sup>,*RPGR* 基因在家系研究和病例对照研究中均显示与高度近视发病相关<sup>[14,44]</sup>,而 *C8orf37* 基因变异也在家系研究中被发现与高度近视发病有关<sup>[15]</sup>,且相关位点变异的患者常伴有早发性白内障。*RBP3* 和 *RPGR* 基因分别编码光感受器内视黄酸结合蛋白和视网膜色素变性 GTP 酶调控元件,而 *C8orf37* 基因则编码视网膜色素上皮细胞内的纤毛相关蛋白<sup>[13-15]</sup>。*RBP3*、*RPGR* 和 *C8orf37* 基因在视网膜中广泛表达,且与视网膜色素变性、视锥-视杆细胞营养不良等视网膜营养不良性疾病有关。这些可遗传性眼底病变往往伴有近视性屈光不正<sup>[44]</sup>。

**2.1.4 其他** 在中国汉族高度近视患者中,*CTNND2* 基因存在异常变异,且这一变异与皮质性白内障的发病显著相关<sup>[16]</sup>。虽然皮质性白内障并非病理性近视并发症中常见的白内障类型,但对于进一步探索 *CTNND2* 基因在病理性近视并发性白内障中的作用也具有重要价值。

## 2.2 开角型青光眼

研究表明,病理性近视患者并发开角型青光眼的风险显著增加<sup>[45]</sup>,且青光眼发病率随着眼轴的增长而升高<sup>[46]</sup>。病理性近视并发的青光眼眼压多在正常水平,临床上易漏诊,且其缓慢进展性也让患者难以察觉,因此对视力有更大威胁性。病理性近视患眼的巩膜组织存在胶原量减少、胶原分解增加、胶原排列异常等病理改变,而这一系列变化使得巩膜和视神经对眼压升高的耐受降低<sup>[41,45]</sup>。因此,即使在相对正常的的眼压环境下,病理性近视患者也更容易发生视神经损伤,继而危及视力。针对病理性近视和开角型青光眼的遗传学研究均较多,但目前的研究显示二者的相关基因罕有重叠。目前有 2 个假说尝试从遗传学角度对病理性近视患者易并发开角型青光眼的机制进行阐述(表 1)。

**2.2.1 升压基因理论** 升压基因理论的提出是基于高度近视和开角型青光眼患者均对糖皮质激素有较高的敏感性(开角型青光眼、高度近视患者和正常人群对糖皮质激素的反应率分别为 90%、88% 和 4%~5%)<sup>[41,47-48]</sup>。研究者们认为在高度近视眼和开角型青光眼中均存在糖皮质激素高反应受体<sup>[47,49]</sup>,而糖皮质激素的使用和该受体的激活可导致原纤维在小梁网和 Schlemm 管中堆积,干扰房水流出。*MYOC* 基因作为开角型青光眼的致病基因之一,已多次在大样本全基因组关联分析以及病例对照研究中被证明与青光眼发病相关<sup>[50]</sup>;且在中国人群中已通过病例对照研究证明其多态性与高度近视发病相关<sup>[18]</sup>。*MYOC* 基因编码的 Myocilin 又称小梁网可诱导性糖皮质激素受体,其表达受糖皮质激素诱导,表达产物能够影响小梁网细胞中蛋白的表达,从而调控房水流出<sup>[49-50]</sup>。既往的遗传学研究也证实,*MYOC* 基因多态性与开角型青光眼密切相关<sup>[17]</sup>。此外,在多个种族的研究中均显示 *MYOC* 基因与高度近视的发生和发展有关<sup>[18]</sup>。因此,*MYOC* 基因一直都是病理性近视及并发性开角型青光眼联系中的核心研究靶点。此外,与

myocilin 表达相关的 *TGF-β* 基因、*bFGF* 基因以及氧化通路均与高度近视发病相关<sup>[51]</sup>,尽管其尚未显示与开角型青光眼有直接关系,但仍可作为后续研究关注的重点。

**2.2.2 胶原基因理论** 无论是高度近视还是开角型青光眼中均存在胶原纤维量和排列上的改变,基于此有研究者提出了胶原基因理论<sup>[47]</sup>。其中,*COL1A1*、*COL2A1*、*COL18A1*、*MMPs*、*FBN1*、*BMP4* 和 *LOXLI* 均在病例对照研究或全基因组关联分析中显示与高度近视以及开角型青光眼相关<sup>[19-25]</sup>。此外,大样本的全基因组关联研究显示,与高度近视也有密切联系的 *COL11A1* 基因则与闭角型青光眼更相关<sup>[52]</sup>。

## 2.3 视网膜脱离、视网膜劈裂和视网膜裂孔

与病理性近视相关的眼后段改变包括后巩膜葡萄肿、视网膜前膜、视网膜脱离、视网膜劈裂、视网膜裂孔以及穹顶状黄斑等<sup>[5]</sup>。值得注意的是,这些病理改变并非独立发生,而是相互之间紧密相关。例如,有后巩膜葡萄肿的病理性近视患者伴有黄斑裂孔的概率较高,而其周边视网膜裂孔发生的概率则较低<sup>[53]</sup>,这可能是由于后巩膜葡萄肿的形成过程中更多涉及后极部的过度伸展。在有穹顶状黄斑的病理性近视患者中,向眼球内部突起的黄斑部则可被看作是眼轴过度增长的代偿机制,该形态能够有效降低黄斑病变的发生概率<sup>[54]</sup>。病理性近视患者多有眼球后极部的过度延长,给视网膜带来向后的牵引力;此外,增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR),如黄斑前膜等同样会对视网膜带来向前的牵引,从而导致视网膜脱离、劈裂和裂孔。来自前后 2 个方向的持续牵引还会降低视网膜手术的成功率,为病理性近视并发眼底病变的患者视力带来不良预后(表 1)。

**2.3.1 胶原相关基因** 胶原纤维异常在视网膜受到的 2 个方向的牵引上均有重要作用。一方面,胶原纤维数量和排列上的异常会减少后方巩膜的支撑,导致眼轴的增长和后巩膜葡萄肿的发生<sup>[41]</sup>。这就使得视网膜不足以覆盖眼球后部全长,继而产生视网膜层内和层间的离断。另外由于视网膜基底层主要由胶原纤维组成,在视网膜层间的紧密连接上有重要作用,胶原相关基因的变异会为视网膜层间和层内离断带来更大的风险。另一方面,胶原基因与玻璃体的形成以及玻璃体视网膜之间的联结有关,因此其变异也可能导致对视网膜异常的前向牵引<sup>[27]</sup>。Stickler 综合征是典型的结缔组织病变,且与病理性近视、视网膜脱离、劈裂以及裂孔均密切相关<sup>[10,26]</sup>,其致病基因 *COL2A1* 和 *COL11A1* 在较大样本的基因-表型关联分析中被反复多次证明与病理性近视及其并发性眼底病变相关,以 *COL2A1* 基因变异者尤甚<sup>[10,26,28]</sup>。其他与 Stickler 综合征症状相关的胶原基因也可有伴发眼底病变的病理性近视表现,包括 *COL1A1*、*COL9A1*、*COL9A2*、*COL9A3*、*LOXL3* 和 *LRP2* 基因<sup>[19,27,30-31]</sup>。此外,Knobloch 综合征的主要临床表现为病理性近视和玻璃体视网膜退行性病变,而 *COL18A1* 基因变异是 Knobloch 综合征的主要病因<sup>[29]</sup>。以 *FBN1* 基因变异为特征的马凡综合征也被证实有更高的病理性近视及视网膜脱离的风险<sup>[32]</sup>。此外,有病例报告显示与 *COL3A1* 基因变异有关的 Ehlers-Danlos 综合征也可导致高度近视及视网膜裂孔,甚至视

网膜脱离<sup>[55]</sup>。经家系内的基因组关联分析以及病例研究显示,其他与视网膜层内和层间分离以及高度近视有关的胶原相关基因包括 *LEPREL1*、*Lumican*、*MMPs* 和 *ADAMTS* 基因<sup>[9,33-35]</sup>。

**2.3.2 生长因子相关基因** PVR 中可观察到特征性的可收缩膜性结构,而这一结构为牵引性视网膜脱离和裂孔的发生带来巨大风险。上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是 PVR 中的重要过程,在该进程中,上皮细胞逐渐丧失其原本的表型进而获得类似间充质细胞的形态和表型<sup>[56]</sup>,不仅促进视网膜前膜的形成,还能减少细胞间联结,增加细胞迁移和入侵,从而增加眼底病变发生的风险。有许多生长因子及其相关的信号通路参与了 EMT 这一过程<sup>[57]</sup>。在与高度近视发病相关的基因中, *TGF-β*、*BMP2*、*BMP4* 和 *LRPAP1* 基因在家系研究、病例对照研究以及病例报告中被提出与视网膜脱离和裂孔的形成相关<sup>[36-37]</sup>。其中, *TGF-β* 扮演了高度近视相关眼底病变发生“共同终末通路”的角色<sup>[57]</sup>,且相关 meta 分析也发现 *TGF-β* 基因多样性与高度近视发病密切相关<sup>[58]</sup>。其余基因和高度近视相关性的确定尚基于相关生长因子的局部浓度,并未经过基因多态性研究的直接证实,仍需后续研究进一步确认<sup>[59-60]</sup>。

**2.3.3 其他** 在针对 196 眼高度近视眼底病变相关基因多态性的研究中报道存在功能未明的基因,如 *OCA2* 基因与牵引性视网膜病变以及高度近视均相关,但其机制尚未被阐明<sup>[7]</sup>。

#### 2.4 mCNV

mCNV 是病理性近视严重的并发症之一。据报道,5%~11% 的高度近视患者会并发 mCNV<sup>[61]</sup>。相比非高度近视眼,病理性近视患者 mCNV 发生更多起始于中年而非老年<sup>[62]</sup>。影响 mCNV 发生的因素有眼部因素、系统因素和遗传因素。从眼部病变来看,眼底片状萎缩灶、漆裂纹、脉络膜变薄等病理性改变均为 mCNV 发生的高危因素<sup>[63]</sup>。而这一过程可能是由缺氧诱导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)积累以及快速的愈合反应所致<sup>[64]</sup>。从遗传因素来看, *COL8A1* 和 *VEGF* 基因多态性已被证实与 mCNV 的形成及其严重程度有关<sup>[7,38-39]</sup>(表 1)。

针对 *COL8A1* 基因多态性与 mCNV 形成关联性的大样本病例对照研究以及相关 meta 分析均显示, *COL8A1* 基因多态性在高度近视以及 mCNV 的发生和发展中是重要的预测因素<sup>[38]</sup>。 *COL8A1* 基因负责编码Ⅷ型胶原的 2 条 α 链,是 Bruch 膜和脉络膜基质等基底膜重要的组成部分,其表达可很大程度上受血管生成过程调控,且表达产物能够稳定内皮细胞状态<sup>[38]</sup>。此外,Ⅷ型胶原还可以调控血管生成过程中基质金属蛋白酶的活性以及内皮细胞的迁移。在针对 357 眼高度近视患眼 mCNV 发生和发展情况与 *VEGF* 基因多态性的队列研究中,发现 *VEGF* 的基因多态性与 mCNV 的范围及其治疗有效性均显著相关<sup>[39]</sup>,其局部浓度水平也与脉络膜新生血管的发生有密切联系<sup>[64]</sup>。

此外,也有其他基因与 mCNV 有关。在针对 193 眼高度近视眼的表型-基因型关联分析中, *TSPAN12* 基因多态性显示出与 mCNV 发病显著相关,且在另一纳入 298 眼高度近视患眼的

队列研究中显示出与眼底萎缩发病也密切相关<sup>[40]</sup>。而 *LRP5* 基因虽未被证实与高度近视发病直接相关,但考虑到其在病例对照研究中显示出与 mCNV 发生和发展存在显著相关性<sup>[65]</sup>,以及与其同为 LRP 家族的 *LRP2* 和 *LRPAP1* 基因均显示出与高度近视发展的紧密联系<sup>[31]</sup>,我们认为 LRP 家族的基因在眼部发育和病理性近视并发症中所扮演的角色值得进一步研究。

### 3 小结与展望

遗传因素在病理性近视及其并发症的发生和发展中均有着重要作用,遗传学研究也为研究者和临床医生了解疾病发病机制以及完善精准治疗提供了有力帮助。目前,尚未有研究从遗传学角度对病理性近视和高度近视进行区分,且对于病理性近视相关并发症的遗传学研究也较少。本文对现有的高度近视以及病理性近视相关并发症重叠的致病基因进行了回顾和整理,结果发现在病理性近视并发的早发型快速进展的核性白内障人群中,胶原相关、抗氧化相关及眼底病变相关基因存在更高的变异率及特殊的表观遗传学改变; 升压基因及胶原相关基因的改变则可导致病理性近视患者并发开角型青光眼的概率升高; 病理性近视并发的诸多眼底病变中,胶原和生长因子相关基因的改变与视网膜脱离、劈裂和裂孔的发生率升高相关,与 mCNV 的形成也相关。整体而言,病理性近视并发症的潜在致病基因既存在一定的共性,如胶原相关基因与各类并发症均相关,但也存在一定的特异性。若能在疾病早期通过基因分析完成各类并发症的风险评估,则能及时提供针对性随访跟踪策略,并最终做到更精准的早预防、早诊断、早治疗。

本综述从遗传学角度出发,对病理性近视及其并发症的发病机制进行阐述,为临床理解病理性近视的发病机制提供思路,并为日后针对病理性近视相关并发症的诊断和治疗提供新方向。但由于病理性近视及其并发症的遗传异质性和表型的复杂性,这一研究仍面临巨大的挑战,亟待研究者们不断索求。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(5) : 5 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909033/>. DOI: 10.1167/iov.62.5.5.
- [2] Ohno-Matsui K, Lai TY, Lai CC, et al. Updates of pathologic myopia [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 52 : 156 - 187. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.12.001.
- [3] Li Z, Liu R, Xiao O, et al. Progression of myopic maculopathy in highly myopic Chinese eyes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(4) : 1096-1104. DOI: 10.1167/iov.18-25800.
- [4] Xu L, Li J, Cui T, et al. Refractive error in urban and rural adult Chinese in Beijing [J]. Ophthalmology, 2005, 112(10) : 1676 - 1683. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.05.015.
- [5] Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia [J]. Retina, 2017, 37(12) : 2347-2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489.
- [6] Cai XB, Shen SR, Chen DF, et al. An overview of myopia genetics [J/OL]. Exp Eye Res, 2019, 188 : 107778 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472110/>. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107778.

- [7] Tedja MS, Haarman A, Meester-Smoor MA, et al. IMI - myopia genetics report [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(3) : M89-M105. DOI: 10.1167/iovs.18-25965.
- [8] Zhu XJ, Zhou P, Zhang KK, et al. Epigenetic regulation of  $\alpha$ A-crystallin in high myopia-induced dark nuclear cataract [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(12) : e81900 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312600/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0081900.
- [9] Mordechai S, Gradstein L, Pasanen A, et al. High myopia caused by a mutation in LEPREL1, encoding prolyl 3-hydroxylase 2 [J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(3) : 438-445. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.08.003.
- [10] Kórkö J, Ritvaniemi P, Haataja L, et al. Mutation in type II procollagen (COL2A1) that substitutes aspartate for glycine alpha 1-67 and that causes cataracts and retinal detachment; evidence for molecular heterogeneity in the Wagner syndrome and the Stickler syndrome (arthro-ophthalmopathy) [J]. Am J Hum Genet, 1993, 53(1) : 55-61.
- [11] Yang J, Zhou S, Gu J, et al. UPR activation and the down-regulation of  $\alpha$ -crystallin in human high myopia-related cataract lens epithelium [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(9) : e0137582 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351848/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0137582.
- [12] Zhu X, Li D, Du Y, et al. DNA hypermethylation-mediated downregulation of antioxidant genes contributes to the early onset of cataracts in highly myopic eyes [J]. Redox Biol, 2018, 19 : 179-189. DOI: 10.1016/j.redox.2018.08.012.
- [13] Arno G, Hull S, Robson AG, et al. Lack of interphotoreceptor retinoid binding protein caused by homozygous mutation of RBP3 is associated with high myopia and retinal dystrophy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4) : 2358-2365. DOI: 10.1167/iovs.15-16520.
- [14] Sanchez Tocino H, Diez Montero C, Villanueva Gómez A, et al. Phenotypic high myopia in X-linked retinitis pigmentosa secondary to a novel mutation in the *RPGR* gene [J]. Ophthalmic Genet, 2019, 40(2) : 170-176. DOI: 10.1080/13816810.2019.1605385.
- [15] Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, et al. Novel C8orf37 mutations in patients with early-onset retinal dystrophy, macular atrophy, cataracts, and high myopia [J]. Ophthalmic Genet, 2016, 37(1) : 68-75. DOI: 10.3109/13816810.2014.949380.
- [16] 兰晓燕, 商宏莉, 鲁芳, 等. 中国汉族高度近视患者与正常人 *CTNND2* 基因单核苷酸多态性的病例对照研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(5) : 454-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.016.  
Lan XY, Shang HL, Lu F, et al. A case-controlled study on the single nucleotide polymorphism of the *CTNND2* gene between high myopia and the normal population in Han Chinese [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(5) : 454-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.016.
- [17] Liu Y, Allingham RR. Major review: molecular genetics of primary open-angle glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2017, 160 : 62-84. DOI: 10.1016/j.exer.2017.05.002.
- [18] Tang WC, Yip SP, Lo KK, et al. Linkage and association of myocilin (*MYOC*) polymorphisms with high myopia in a Chinese population [J]. Mol Vis, 2007, 13 : 534-544.
- [19] Mauri L, Uebe S, Sticht H, et al. Expanding the clinical spectrum of *COL1A1* mutations in different forms of glaucoma [J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1) : 108 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484908/>. DOI: 10.1186/s13023-016-0495-y.
- [20] Wubben TJ, Branham KH, Besirli CG, et al. Retinal detachment and infantile-onset glaucoma in Stickler syndrome associated with known and novel *COL2A1* mutations [J]. Ophthalmic Genet, 2018, 39(5) : 615-618. DOI: 10.1080/13816810.2018.1509355.
- [21] Wiggs JL, Howell GR, Linkroum K, et al. Variations in *COL15A1* and *COL18A1* influence age of onset of primary open angle glaucoma [J]. Clin Genet, 2013, 84(2) : 167-174. DOI: 10.1111/cge.12176.
- [22] Chen M, Yu X, Xu J, et al. Association of gene polymorphisms with primary open angle glaucoma; a systematic review and meta-analysis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(4) : 1105-1121. DOI: 10.1167/iovs.18-25922.
- [23] Iglesias AI, Mishra A, Vitart V, et al. Cross-ancestry genome-wide association analysis of corneal thickness strengthens link between complex and Mendelian eye diseases [J/OL]. Nat Commun, 2018, 9(1) : 1864 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760442/>. DOI: 10.1038/s41467-018-03646-6.
- [24] Wordinger RJ, Fleenor DL, Hellberg PE, et al. Effects of TGF-beta2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork; implications for glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(3) : 1191-1200. DOI: 10.1167/iovs.06-0296.
- [25] Wu M, Zhu XY, Ye J. Associations of polymorphisms of *LOXLI* gene with primary open-angle glaucoma; a meta-analysis based on 5, 293 subjects [J]. Mol Vis, 2015, 21 : 165-172.
- [26] Richards AJ, McNinch A, Martin H, et al. Stickler syndrome and the vitreous phenotype: mutations in *COL2A1* and *COL11A1* [J/OL]. Hum Mutat, 2010, 31(6) : E1461-1471 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513134/>. DOI: 10.1002/humu.21257.
- [27] Nixon T, Alexander P, Richards A, et al. Homozygous type IX collagen variants (*COL9A1*, *COL9A2*, and *COL9A3*) causing recessive Stickler syndrome-expanding the phenotype [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(8) : 1498-1506. DOI: 10.1002/ajmg.a.61191.
- [28] 余秀蓉, 刘伊楚, 兰风华, 等. 一个 *COL11A1* 基因新剪接变异导致的先天性高度近视家系的遗传学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(9) : 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.09.010.  
Yu XR, Liu YC, Lan FH, et al. Genetic analysis of a pedigree affected with congenital high myopia caused by a novel splice site variant of *COL11A1* gene [J]. Chin J Med Genet, 2019, 36(9) : 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.09.010.
- [29] Hull S, Arno G, Ku CA, et al. Molecular and clinical findings in patients with Knobloch syndrome [J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(7) : 753-762. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1073.
- [30] Alzahrani F, Al Hazzaa SA, Tayeb H, et al. *LOXL3*, encoding lysyl oxidase-like 3, is mutated in a family with autosomal recessive Stickler syndrome [J]. Hum Genet, 2015, 134(4) : 451-453. DOI: 10.1007/s00439-015-1531-z.
- [31] Schrauwen I, Sommen M, Claes C, et al. Broadening the phenotype of *LRP2* mutations; a new mutation in *LRP2* causes a predominantly ocular phenotype suggestive of Stickler syndrome [J]. Clin Genet, 2014, 86(3) : 282-286. DOI: 10.1111/cge.12265.
- [32] Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene [J]. Nature, 1991, 352(6333) : 337-339. DOI: 10.1038/352337a0.
- [33] Chakravarti S, Paul J, Roberts L, et al. Ocular and scleral alterations in gene-targeted lumican-fibromodulin double-null mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(6) : 2422-2432. DOI: 10.1167/iovs.02-0783.
- [34] Tang PH, Velez G, Tsang SH, et al. *VCAN* canonical splice site mutation is associated with vitreoretinal degeneration and disrupts an MMP proteolytic site [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1) : 282-293. DOI: 10.1167/iovs.18-25624.
- [35] Chandra A, Arno G, Williamson K, et al. Expansion of ocular phenotypic features associated with mutations in *ADAMTS18* [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(8) : 996-1001. DOI: 10.1001/

- jamaophthalmol. 2014. 940.
- [36] Magliyah MS, Alsulaiman SM, Nowilaty SR, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in nonsyndromic high myopia associated with recessive mutations in *LRPAP1* [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4 (1) : 77-83. DOI: 10.1016/j.oret. 2019. 08. 005.
- [37] Nixon T, Richards A, Towns LK, et al. Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) loss-of-function variant associated with autosomal dominant Stickler syndrome and renal dysplasia [J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27 (3) : 369-377. DOI: 10.1038/s41431-018-0316-y.
- [38] Velazquez-Villoria A, Recalde S, Anter J, et al. Evaluation of 10 AMD associated polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : e0162296 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643879/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0162296.
- [39] Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (1) : 225-233. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2013. 06. 043.
- [40] Sun W, Huang L, Xu Y, et al. Exome sequencing on 298 probands with early-onset high myopia: approximately one-fourth show potential pathogenic mutations in RetNet genes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (13) : 8365-8372. DOI: 10.1167/iovs.15-17555.
- [41] Gentile A, Liu Y, Martin JE, et al. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia [J/OL]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (19) : 16587-16594 [2024-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12606541/>. DOI: 10.1074/jbc.M300970200.
- [42] 曾迎新, 金明. 氧化应激在高度近视发病机制中的作用研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2020, 40 (4) : 388-391. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2020.0090.
- Zi YX, Jin M. Recent advances on oxidative stress in pathogenesis of high myopia [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40 (4) : 388-391. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2020.0090.
- [43] Chen P, Miyake M, Fan Q, et al. CMPK1 and RBP3 are associated with corneal curvature in Asian populations [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (22) : 6129-6136. DOI: 10.1093/hmg/ddu322.
- [44] Hendriks M, Verhoeven V, Buitendijk G, et al. Development of refractive errors-what can we learn from inherited retinal dystrophies? [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 182 : 81-89. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.008.
- [45] Zhang X, Jiang J, Kong K, et al. Optic neuropathy in high myopia: glaucoma or high myopia or both? [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 99 : 101246 [2024-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38262557/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2024.101246.
- [46] Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, et al. Ocular biometry and open-angle glaucoma; the Los Angeles Latino Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (9) : 1713-1719. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.035.
- [47] Ma F, Dai J, Sun X. Progress in understanding the association between high myopia and primary open-angle glaucoma [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42 (2) : 190-197. DOI: 10.1111/ceo.12158.
- [48] Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 1964, 57 : 543-551. DOI: 10.1016/0002-9394(64)92500-0.
- [49] Overby DR, Bertrand J, Tektas OY, et al. Ultrastructural changes associated with dexamethasone-induced ocular hypertension in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (8) : 4922-4933. DOI: 10.1167/iovs.14-14429.
- [50] Alward W, van der Heide C, Khanna CL, et al. Myocilin mutations in patients with normal-tension glaucoma [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137 (5) : 559-563. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0005.
- [51] Chen BY, Wang CY, Chen WY, et al. Altered TGF- $\beta$ 2 and bFGF expression in scleral desmocytes from an experimentally-induced myopia guinea pig model [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251 (4) : 1133-1144. DOI: 10.1007/s00417-013-2269-8.
- [52] Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma [J]. *Nat Genet*, 2016, 48 (5) : 556-562. DOI: 10.1038/ng.3540.
- [53] Frisina R, Baldi A, Cesana BM, et al. Morphological and clinical characteristics of myopic posterior staphyloma in Caucasians [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254 (11) : 2119-2129. DOI: 10.1007/s00417-016-3359-1.
- [54] Zhu X, He W, Zhang S, et al. Dome-shaped macula: a potential protective factor for visual acuity after cataract surgery in patients with high myopia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103 (11) : 1566-1570. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313279.
- [55] Lumi X, Bergant G, Lumi A, et al. Outcomes of vitrectomy for retinal detachment in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report [J/OL]. *J Med Case Rep*, 2021, 15 (1) : 249 [2024-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011391/>. DOI: 10.1186/s13256-021-02855-w.
- [56] Tamiya S, Liu L, Kaplan HJ. Epithelial-mesenchymal transition and proliferation of retinal pigment epithelial cells initiated upon loss of cell-cell contact [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (5) : 2755-2763. DOI: 10.1167/iovs.09-4725.
- [57] Chen Z, Shao Y, Li X. The roles of signaling pathways in epithelial-to-mesenchymal transition of PVR [J]. *Mol Vis*, 2015, 21 : 706-710.
- [58] Meng B, Li SM, Yang Y, et al. The association of TGF $\beta$ 1 genetic polymorphisms with high myopia: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (11) : 20355-20367 [2024-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884952/>.
- [59] An J, Hsi E, Zhou X, et al. The *FGF2* gene in a myopia animal model and human subjects [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 471-478.
- [60] Lumi X, Jelen MM, Zupan A, et al. Single nucleotide polymorphisms in retinal detachment patients with and without proliferative vitreoretinopathy [J]. *Retina*, 2020, 40 (5) : 811-818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002477.
- [61] Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (1) : 9-25. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.010.
- [62] Silva R. Myopic maculopathy: a review [J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228 (4) : 197-213. DOI: 10.1159/000339893.
- [63] Cheung C, Arnold JJ, Holz FG, et al. Myopic choroidal neovascularization: review, guidance, and consensus statement on management [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (11) : 1690-1711. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.04.028.
- [64] Kim YM, Yoon JU, Koh HJ. The analysis of lacquer crack in the assessment of myopic choroidal neovascularization [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (7) : 937-946. DOI: 10.1038/eye.2011.94.
- [65] Chen L, Wei Y, Chi W, et al. Potential mutations in Chinese pathologic myopic patients and contributions to phenotype [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18 (10) : 689-697. DOI: 10.2174/1566524019666190211120016.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-09-10)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)