

· 综 述 ·

GWAS 和 QTL 联合分析在年龄相关性黄斑变性遗传学发病机制研究中的应用

张蔚然 王森楠 综述 李志清 张琰 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科医院眼视光学院 天津医科大学眼科医院眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384

张蔚然现在天津大学医学院, 天津 300072; 王森楠现在南阳市第二人民医院, 南阳 473003

通信作者: 张琰, Email: yanzhang04@tmu.edu.cn

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)严重危害老年人视觉健康,且近年来其发病率呈上升趋势。随着人口老龄化加剧,AMD 发病率持续上升,探究其遗传学发病机制至关重要。全基因组关联研究(GWAS)已鉴定出大量与 AMD 相关的单核苷酸多态性,但多数位于非编码区,功能机制不明。通过揭示遗传变异对基因表达、蛋白质水平和代谢物丰度的调控作用,为解析 GWAS 发现的非编码变异的功能提供了强有力的工具。结合数量性状位点(QTL)可有效解释 GWAS 数据,同时可增大发现有统计学意义遗传变异位点的可能性。本综述总结了 GWAS 联合 QTL 数据的分析、整合研究,以期更好地理解基因变异对 AMD 发生和发展的影响,为寻找 AMD 的有效治疗靶点提供新思路。

【关键词】 全基因组关联研究; 数量性状位点; 年龄相关性黄斑变性; 视网膜

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81970827); 天津市第二批卫生健康行业高层次人才: 津门医学英才(TJSJMYXC-D2-042); 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-037A); 天津医科大学眼科医院高水平创新型人才计划(YDYYRCXM-B2023-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230530-00201

Application of GWAS and QTL combined analysis in the genetic pathogenic mechanism underlying age-related macular degeneration

Zhang Weiran, Wang Sennan, Li Zhiqing, Zhang Yan

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Zhang Weiran now works at Medical School of Tianjin University, Tianjin 300072, China; Wang Sennan now works at Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473003, China

Corresponding author: Zhang Yan, Email: yanzhang04@tmu.edu.cn

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) seriously endangers the visual health of the elderly, and its incidence rate is on the rise in recent years. As the aging of the population intensifies, the incidence rate of AMD will continue to rise. Therefore, it is crucial to explore its genetic pathogenic mechanism. Genome-wide association studies (GWAS) have identified a large number of single nucleotide polymorphisms associated with AMD. However, most of these polymorphisms are located in noncoding regions, and their functions are unclear. Therefore, revealing the regulatory effects of the genetic variations on gene expression, protein levels, and metabolite abundance serves as a powerful tool for deciphering the functions of noncoding variations discovered in GWAS. Furthermore, combining quantitative trait loci (QTLs) with GWAS can effectively explain GWAS data and increase the likelihood of discovering statistically significant genetic variation loci. This review summarizes research on the analysis and integration of GWAS combined with QTL data, aiming to better understand the impact of gene variations on the occurrence and development of AMD, thereby providing new ideas for searching for effective therapeutic targets for AMD.

【Key words】 Genome-wide association study; Quantitative trait locus; Age-related macular degeneration;

Retina

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970827); Tianjin High-Level Talent Selection and Training Project in the Health Industry (TJSJMYXYC-D2-042); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-037A); Tianjin Medical University Eye Hospital High-level Innovative Talent Program (YDYYRCXM-B2023-01)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230530-00201

视网膜疾病,如糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)等,严重危害人类视觉健康。近年来,随着人口老龄化加剧,AMD 的发病率呈上升趋势,AMD 与遗传因素相关,因此,探究其遗传学发病机制十分重要。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已成为分析复杂疾病相关遗传变异的强有力工具。在人类基因组中, GWAS 鉴定的变异位点多位于非编码区,难以与表型直接对应;通过与数量性状位点(quantitative trait loci, QTL)联合分析,可以有效研究遗传变异对其下游基因表达的影响,从而帮助了解疾病的发生和进展过程,并精确定位治疗靶点^[1-3]。本综述聚焦 AMD,将近年来 GWAS 和 QTL 的研究结果进行系统梳理和总结,为探索 AMD 发病和调控的遗传学机制提供新思路。

1 QTL 与 GWAS 联合分析

1.1 QTL 的概念

QTL 是影响复杂性状表型变异的基因组区域^[4]。其概念最早由 Sax 于 1923 年提出^[5],数量性状是指群体中个体之间呈现连续变化的性状,而 QTL 是指种群内遗传分离与数量性状变异在统计学上相关的基因组区域, QTL 定位是一种将疾病相关变异与基因调控机制联系起来的强有力分析方法^[6]。表达数量性状位点(expression quantitative trait loci, eQTL)是将基因表达视为一种性状,研究遗传变异与基因表达的关联性。简言之, GWAS 鉴定的与表型相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)同时也与基因表达水平相关,这些 SNPs 被称为 eQTL。与 GWAS 相比, eQTL 发现差异具有统计学意义的遗传变异位点的能力更强^[7]。与 eQTL 概念类似,与蛋白表达相关的遗传位点被称为蛋白质数量性状位点(protein quantitative trait loci, pQTL)^[8];而与代谢物水平相关的遗传位点被称为代谢物数量性状位点(mQTL)^[9]。

通过 QTL 的研究,可以了解控制性状的遗传学机制,包括控制整个性状变异的最小位点的数量、基因组位置、以及不同基因影响形状的相对重要性^[10]。另外,使用 QTL 分析也有助于揭示不同疾病的共同发病与调控机制,加深对疾病的理解。

1.2 QTL 与 GWAS 联合分析的优势

若将 GWAS 鉴定出的所有 SNP 均当作同等重要的候选因素进行研究,不仅费时、费力,而且很难发现与疾病相关的重要位点^[4]。因此,研究人员需要通过数据分析,合理推测出控制某一性状变异的最可能基因,称为候选基因,但候选基因的功能尚不清楚。相比之下, QTL 的调控功能已知,因此整合 QTL 研究结果可以辅助 GWAS 数据分析^[9]。具体来讲,研究中应着重分析 GWAS 和 QTL 分析中重合的部分或具有因果关系的部

分; GWAS 发现 SNPs 后,可使用 QTL 识别这些 SNPs 对基因表达的调控作用,进而解决 GWAS 所发现的 SNPs 位于非编码区的问题, QTL 可作为 GWAS 的补充和验证。

1.3 QTL 与 GWAS 联合分析的方法

目前, QTL 与 GWAS 联合分析的方法有 3 种^[11]。第 1 种方法侧重于遗传位点的共定位,共定位方法用于验证一个共同变异对疾病的发生和发展及基因表达均有因果影响的假设,证明调节是疾病机制的基础。第 2 种方法侧重于相关基因而非特定遗传位点的寻找与分析,进而验证基因表达水平与疾病进程之间的关联,并使用 QTL 数据构建基因表达的预测因子,预测因子可以评估相关基因与 GWAS 所研究疾病的关联。第 3 种方法则将调控数据用于推断基因网络的结构,识别疾病突变干扰的调控单元,而不仅是单个的疾病相关基因。

2 基于 GWAS 和 QTL 的 AMD 遗传学发病机制研究

AMD 根据病情进展可分为早期、中期、晚期 AMD,其中晚期 AMD 主要包含 2 种病理类型:干性 AMD 和湿性 AMD。干性 AMD 眼底可见视网膜下沉积物(玻璃膜疣)和视网膜色素上皮萎缩;湿性 AMD 主要表现为脉络膜新生血管生成,视网膜出血、渗出以及严重的视力丧失^[12]。AMD 发病机制复杂,由环境和遗传因素共同驱动。近年来,多项针对 AMD 遗传学机制的研究得以开展^[13],其中补体途径的过度激活^[14]、炎症^[15]、氧化应激^[16]、胞外基质与细胞的相互作用^[17]、脂质堆积^[18]等因素均与 AMD 的发生密切相关。AMD 的发病风险与补体系统中的遗传变异以及多态性相关,补体因子 H、玻连蛋白、 Clusterin、与胆固醇稳态相关的三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 等基因都与 AMD 的发病相关。值得注意的是, AMD 是一种复杂疾病,其发生是多基因、多因素共同作用的结果,应从多基因联合环境因素的角度考虑此疾病的干预和治疗方案。

2.1 ARMS2/HTRA1 位点与 AMD

在与 AMD 相关的 eQTL 中发现,年龄相关性黄斑病变易感蛋白(age-related maculopathy susceptibility 2, ARMS2)/高温需求因子 A1 (high temperature requirement A1, HTRA1) 与补体系统相关基因是 SNP 位点最多,也是遗传变异分布最广泛的区域^[19]。ARMS2 和 HTRA1 是位于人 10q26 染色体上相邻的 2 个基因,其间存在强连锁不平衡。这 2 个基因的多态性组合可导致罕见的基因型,与 AMD 的发病存在强关联^[20];另有报道指出, ARMS2/HTRA1(rs3750486) 基因突变是脉络膜新生血管的风险变异,与 AMD 的进展有关^[21]。此外,体外研究还发现 ARMS2/HTRA1 和吸烟的相互作用增加 AMD 的易感性^[22];但在 ARMS2/HTRA1 区域中,与罹患 AMD 存在因果关系的基因仍未知。有研究表明,相比于 HTRA1 基因,位于 ARMS2 基因内或附

近的 SNPs 易感性更高^[23]。有研究发现,在携带 AMD 高风险遗传变异的患者中发现了 *HTRA1* 基因表达上调以及 *ARMS2* 基因表达下调,但却未发现与 AMD 相关的单独改变 *ARMS2* 基因表达的 eQTL^[24]。这提示 *HTRA1* 可能是 AMD 真正的易感基因。在 *ARMS2* 的 3' 端内含子中,存在基因变异 rs36212732 和 rs36212733,可影响转录因子的结合,继而影响 *HTRA1* 的基因表达,与 AMD 的发病风险有关^[24]。此外,在 *ARMS2* 基因的 3' 未翻译区还存在一个 54 bp 的核苷酸插入/443 bp 的核苷酸缺失突变,被称为插入/缺失突变,该突变序列可以结合 Gtf2i-β 和 Gtf2i-δ 转录因子,使 *HTRA1* 基因表达上调,诱导脉络膜新生血管生成^[25]。该结果进一步证实了 *HTRA1* 基因变异在 AMD 发生和发展中的重要作用,因此,拮抗 *HTRA1* 可能是治疗 AMD,尤其是湿性 AMD 的一种对因治疗策略^[26]。

2.2 补体途径相关基因变异与 AMD

补体异常活化与抑制之间的平衡关系与 AMD 的发生密切相关,在与 AMD 独立相关的 52 个遗传变异中,有 19 个位于补体系统相关基因内或附近,这些基因包括 *CFH*、*CFB*、*C3*、*C9*、*CFI* 和 *VTN*^[27-29]。一项 pQTL 研究鉴定出 3 个与 AMD 相关的变异位点,这些位点位于 *C2/CFB*、*TMEM97/VTN* 以及 *CFI* 基因座上,分别与补体 C4 水平升高,玻连蛋白和补体因子 I 水平降低有关^[30]。

CFH 及其下游序列分别编码一系列补体调节因子,包括因子 H 以及因子 H 相关蛋白 (FHR-1~FHR-5),这些蛋白质能够与补体成分 C3b 结合,抑制或促进补体系统的激活^[31];而慢性炎症是补体活化的一个显著特征,它能够诱导细胞凋亡和血-视网膜屏障破坏^[32],在 AMD 进展过程中发挥关键作用。一项关于 AMD 患者的血清学研究表明,FHR-4 蛋白水平与 *CFH* 基因座的 SNPs 密切相关,而且 FHR-4 水平的升高与 AMD 的患病风险增加有关,其中 rs570618、rs187328863 为 AMD 的发病风险变异,而 rs10922109、rs61818925 则能够降低 AMD 的发病风险^[33]。GWAS 和蛋白质组学的整合数据结果表明,这 5 种 FHR 蛋白在晚期 AMD 患者的循环体液(外周血)中显著上调,且 *CFH* 位点上的 SNPs 与这 5 种 FHR 蛋白的浓度密切相关;孟德尔随机化分析也显示,这 5 种 FHR 蛋白与 AMD 患病风险相关^[34]。此外,FHR 还存在一些低频变异,如与 FHR-2 浓度降低相关的低频变异 p. Cys72Tyr 和 p. Tyr264Cys,以及与 FHR-5 浓度降低有关的低频变异 p. Cys208Arg,这些变异与晚期 AMD 相关联^[35-36]。

研究表明,脂质代谢与补体系统之间存在相互作用,共同参与 AMD 的发病。一项大规模的 AMD 队列研究结果显示,60 种代谢物与 AMD 显著相关,其中 57 种与补体激活显著相关;并通过 GWAS 检测到 7 个 SNPs 与 34 种代谢物水平的重叠信号,其中 6 个 SNPs 位于 4 个与脂质代谢相关基因座 (*ABCA1*、*CETP*、*APOE*、*LIPC*) 附近;同时,极低密度脂蛋白水平的降低以及高密度脂蛋白水平的升高亦与补体激活增强相关^[37]。

补体系统与 *ARMS2/HTRA1* 在对 AMD 易感性的影响方面存在关联性。Schmitz-Valckenberg 等^[38]比较了携带 AMD 风险基因 *CFH-CFHR5*(rs1061170) 和 *ARMS2/HTRA1*(rs10490924) 的

患者从随诊进展到晚期 AMD 的时间。结果表明,携带 2 种风险基因 (rs1061170 和 rs10490924) 的纯合型患者进展为晚期 AMD 的时间最短,其次是只携带 *ARMS2/HTRA1*(rs10490924) 风险基因的纯合型患者,只携带 *CFH-CFHR5*(rs1061170) 风险基因的纯合型患者时间最长。此外,*CFH-CFHR5* 的基因位点内有 2 种保护性 SNPs,一种是产生氨基酸改变的 *CFH162V*(rs800892),另一种为导致部分基因缺失的 *CFHR3/1*(rs12144939),这 2 种 SNPs 的组合能够显著降低 *CFHY402H* 和 *ARMS2/HTRA1* 位点变异所导致的 AMD 高患病风险^[39]。

2.3 脂代谢相关基因变异与 AMD

脂质代谢异常在 AMD 发病机制中起关键作用,多条胆固醇通路相关基因的多态性与罹患 AMD 密切相关^[40]。随着年龄的增长,视网膜色素上皮产生的含有载脂蛋白 B 的脂蛋白颗粒沉积,导致疏水屏障产生,影响营养交换,促进 AMD 的发生^[41];而高密度脂蛋白可以介导视网膜色素上皮细胞内脂质的排出,有效缓解脂蛋白颗粒沉积。Neale 等^[42]对晚期 AMD 开展一项 GWAS 研究,发现肝型脂肪酶 C (Lipase C, hepatic type, LIPC) 是高密度脂蛋白代谢的关键基因,且其变异显著影响了 LIPC 表达,与 AMD 显著相关;也有研究者通过荟萃分析发现 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性的 T 等位基因与 AMD 显著相关,可降低 AMD 的发生风险^[43]。Lains 等^[44]将 28 个已知的血浆 mQTL 与 AMD 的关联信号进行了共定位分析,发现甘油磷脂、*LIPC*、支链氨基酸和 *ASPM* 基因座上的重叠关联信号,其中 *LIPC* 基因含有的 mQTL 数量最多,提示 *LIPC* 基因在 AMD 的发病机制中起主要作用。

2.4 与 AMD 相关的其他风险 SNPs

2016 年开展的一项大规模 GWAS 研究结果显示,34 个位点上的 52 个遗传变异与 AMD 相关联^[24]。这些位点为了解 AMD 的遗传调控机制提供了重要线索,但其是否是 AMD 的致病基因,还有待进一步确定^[45]。此后,基于该项 GWAS 数据的遗传关联分析不断涌现。

一项 eQTL 研究在视网膜中鉴定出 6 个基因调控位点和 AMD 患病风险之间的遗传重叠^[46]。视黄醇脱氢酶 5 (retinol dehydrogenase 5, RDH5) 能够在视觉周期中将 11-顺式视黄醇氧化为 11-顺式视黄醛^[47]。研究表明,2 个 AMD 基因中的 SNPs 与 *RDH5* 基因的表达高度相关。这 2 个 SNPs 分别为“C”基因型和“a”基因型,其中“a”基因型的转录本在剪切过程中跳过了 *RDH5* 转录本的第 3 个外显子,产生了移码突变,并在转录本第 4 个外显子的 5' 端提前出现了终止密码子,这些“被截短的”异常转录本被大量降解,使得转录组中正常的 *RDH5* mRNA 丰度降低,继而增加 AMD 患病风险^[48]。Han 等^[49]通过 GWAS,鉴定了与 AMD 相关的 12 个基因座中的 25 个顺式 eQTL,结果显示 *PMS2P1* 和 *BLOC1S1* 基因的表达与 AMD 发病风险相关。Strunz 等^[50]通过分析 311 个视网膜样本的 GWAS 数据,共鉴定出 403 151 个 eQTL,这些 eQTL 成簇分布在不同基因组区域,共调节 3 007 个基因的表达,并通过 eQTL 与 AMD 的 GWAS 共定位分析鉴定出与 6 个视网膜基因相关的 5 个 eQTL。

3 小结

GWAS 联合 QTL 分析已成为解析复杂性状遗传机制的利器, GWAS 联合 eQTL、pQTL 和 mQTL 使研究者能够更加深入地理解基因突变对分子功能和疾病进程的影响;但在针对眼科相关疾病,特别是 AMD 的研究,仍需要更多的数据支持。随着技术的不断进步,研究人员将构建出更大规模、更高分辨率、更动态化、多样化的数据库;同时开发出更强大、能深度整合多组学数据的计算方法,这无疑会帮助我们寻找 AMD 的有效治疗靶点,更好地造福人类。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reel PS, Reel S, Pearson E, et al. Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: a review [J/OL]. *Biotechnol Adv*, 2021, 49: 107739 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33794304>. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107739.
- [2] Wang J, Zheng J, Wang Z, et al. Inferring gene-disease association by an integrative analysis of eQTL genome-wide association study and protein-protein interaction data [J]. *Hum Hered*, 2018, 83(3): 117-129. DOI: 10.1159/000489761.
- [3] den Hollander AI, Mullins RF, Orozco LD, et al. Systems genomics in age-related macular degeneration [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 225: 109248 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108770>. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109248.
- [4] Powder KE. Quantitative trait loci (QTL) mapping [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2082: 211-229. DOI: 10.1007/978-1-0716-0026-9_15.
- [5] Sax K. The Association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *PHASEOLUS VULGARIS* [J]. *Genetics*, 1923, 8(6): 552-560. DOI: 10.1093/genetics/8.6.552.
- [6] Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to function: using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 424. DOI: 10.3389/fgene.2020.00424.
- [7] Gillies CE, Putler R, Menon R, et al. An eQTL landscape of kidney tissue in human nephrotic syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(2): 232-244. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.07.004.
- [8] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712-1721. DOI: 10.1038/s41588-021-00978-w.
- [9] Gao AW, Sterken MG, Uit de Bos J, et al. Natural genetic variation in *C. elegans* identified genomic loci controlling metabolite levels [J]. *Genome Res*, 2018, 28(9): 1296-1308. DOI: 10.1101/gr.232322.117.
- [10] Jamann TM, Balint-Kurti PJ, Holland JB. QTL mapping using high-throughput sequencing [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1284: 257-285. DOI: 10.1007/978-1-4939-2444-8_13.
- [11] Umans BD, Battle A, Gilad Y. Where are the disease-associated eQTLs? [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(2): 109-124. DOI: 10.1016/j.tig.2020.08.009.
- [12] Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(3): 473-491. DOI: 10.1016/j.mena.2021.01.003.
- [13] 许晶晶, 胡运韬. 年龄相关性黄斑变性遗传学研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(8): 715-720. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00324.
- Xu JJ, Hu YT. Advances of genetics of age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(8): 715-720. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00324.
- [14] Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(10): 4487-4505. DOI: 10.1007/s00018-021-03796-9.
- [15] Tan W, Zou J, Yoshida S, et al. The role of inflammation in age-related macular degeneration [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15): 2989-3001. DOI: 10.7150/ijbs.49890.
- [16] Zhang ZY, Bao XL, Cong YY, et al. Autophagy in age-related macular degeneration: a regulatory mechanism of oxidative stress [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2896036 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32831993>. DOI: 10.1155/2020/2896036.
- [17] Low S, Connor TB, Kassem IS, et al. Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) in the retina [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7293. DOI: 10.3390/ijms22147293.
- [18] Meng LH, Chen YX. Lipid accumulation and protein modifications of Bruch's membrane in age-related macular degeneration [J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(5): 766-773. DOI: 10.18240/ijo.2021.05.19.
- [19] May A, Su F, Dinh B, et al. Ongoing controversies and recent insights of the ARMS2-HTRA1 locus in age-related macular degeneration [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 210: 108605 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33930395>. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108605.
- [20] Matusková V, Zeman T, Ewerlingová L, et al. An association of neovascular age-related macular degeneration with polymorphisms of CFH, ARMS2, HTRA1 and C3 genes in Czech population [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(6): e691-e699 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31970928>. DOI: 10.1111/aos.14357.
- [21] Thee EF, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, et al. The phenotypic course of age-related macular degeneration for ARMS2/HTRA1: the eye-risk consortium [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(7): 752-764. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.02.026.
- [22] Cai B, Zhang Z, Sun S, et al. A pilot application of an iTRAQ-based proteomics screen estimates the effects of cigarette smokers' serum on RPE cells with AMD high-risk alleles [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(2): 15. DOI: 10.1167/tvst.11.2.15.
- [23] Grassmann F, Heid IM, Weber BH, et al. Recombinant haplotypes narrow the ARMS2/HTRA1 association signal for age-related macular degeneration [J]. *Genetics*, 2017, 205(2): 919-924. DOI: 10.1534/genetics.116.195966.
- [24] Liao SM, Zheng W, Zhu J, et al. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1 [J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 318-333.
- [25] Pan Y, Ejima D, Nakayama M, et al. Binding of Gtf2i-β/δ transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and *in vitro* [J/OL]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100456 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33636181>. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100456.
- [26] Lu ZG, May A, Dinh B, et al. The interplay of oxidative stress and ARMS2-HTRA1 genetic risk in neovascular AMD [J]. *Vessel Plus*, 2021, 5: 4. DOI: 10.20517/2574-1209.2020.48.
- [27] 程心璇, 刘祖国, 廖泽. 补体异常活化促进年龄相关性黄斑变性发生的作用和机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(12): 1186-1191. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461.
- Cheng XX, Liu ZG, Liao Y. Role of complement dysregulation in age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(12): 1186-1191. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461.
- [28] Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 134-143. DOI: 10.1038/ng.3448.
- [29] de Jong S, Gagliardi G, Garanto A, et al. Implications of genetic variation in the complement system in age-related macular degeneration [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84: 100952 [2024-09-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33610747>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100952.
- [30] Acar IE, Willems E, Kersten E, et al. Semi-quantitative multiplex profiling of the complement system identifies associations of complement proteins with genetic variants and metabolites in age-related macular degeneration [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(12): 1256. DOI: 10.3390/jpm11121256.

- [31] Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement factor H related proteins (CFHRs) [J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(3): 170–180. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.06.001.
- [32] Romero-Vazquez S, Llorens V, Soler-Boronat A, et al. Interlink between inflammation and oxidative stress in age-related macular degeneration: role of complement factor H [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 763. DOI: 10.3390/biomedicines9070763.
- [33] Cipriani V, Lorés-Motta L, He F, et al. Increased circulating levels of factor H-related protein 4 are strongly associated with age-related macular degeneration [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 778. DOI: 10.1038/s41467-020-14499-3.
- [34] Cipriani V, Tierney A, Griffiths JR, et al. Beyond factor H: the impact of genetic-risk variants for age-related macular degeneration on circulating factor-H-like 1 and factor-H-related protein concentrations [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(8): 1385–1400. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.05.015.
- [35] Geerlings MJ, Kersten E, Groenewoud J, et al. Geographic distribution of rare variants associated with age-related macular degeneration [J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 75–82.
- [36] Lorés-Motta L, van Beek AE, Willems E, et al. Common haplotypes at the CFH locus and low-frequency variants in CFHR2 and CFHR5 associate with systemic FHR concentrations and age-related macular degeneration [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(8): 1367–1384. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.06.002.
- [37] Acar IE, Lores-Motta L, Colijn JM, et al. Integrating metabolomics, genomics, and disease pathways in age-related macular degeneration: the eye-risk consortium [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(12): 1693–1709. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.020.
- [38] Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Zouache MA, et al. Progression of age-related macular degeneration among individuals homozygous for risk alleles on chromosome 1 (CFH-CFHR5) or chromosome 10 (ARMS2/HTRA1) or both [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140(3): 252–260. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.6072.
- [39] Pappas CM, Zouache MA, Matthews S, et al. Protective chromosome 1q32 haplotypes mitigate risk for age-related macular degeneration associated with the CFH-CFHR5 and ARMS2/HTRA1 loci [J]. *Hum Genomics*, 2021, 15(1): 60. DOI: 10.1186/s40246-021-00359-8.
- [40] Tan LX, Germer CJ, La Cunza N, et al. Complement activation, lipid metabolism, and mitochondrial injury: converging pathways in age-related macular degeneration [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101781 [2024-09-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33162377>. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101781.
- [41] Curcio CA, Johnson M, Huang JD, et al. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(6): 393–422. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2009.08.001.
- [42] Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, et al. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7395–7400. DOI: 10.1073/pnas.0912019107.
- [43] 顾虹, 徐张幸, 沈肇萌, 等. LIPC 基因 rs10468017 多态性与年龄相关性黄斑变性易感性关系的 Meta 分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 729–736. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191117-00498.
- Gu H, Xu ZX, Shen ZM, et al. Association between LIPC gene rs10468017 polymorphism and the susceptibility to age-related macular degeneration: a meta-analysis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 729–736. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191117-00498.
- [44] Lains I, Zhu S, Han X, et al. Genomic-metabolomic associations support the role of LIPC and glycerophospholipids in age-related macular degeneration [J/OL]. *Ophthalmol Sci*, 2021, 1(1): 100017 [2024-09-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34382031>. DOI: 10.1016/j.xops.2021.100017.
- [45] Orozco LD, Chen HH, Cox C, et al. Integration of eQTL and a single-cell atlas in the human eye identifies causal genes for age-related macular degeneration [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(4): 1246–1259. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.082.
- [46] Ratnapriya R, Sosina OA, Starostik MR, et al. Retinal transcriptome and eQTL analyses identify genes associated with age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 606–610. DOI: 10.1038/s41588-019-0351-9.
- [47] Hu H, Xu L, Luo SJ, et al. Retinal dehydrogenase 5 (RHD5) attenuates metastasis via regulating HIPPO/YAP signaling pathway in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1897–1908. DOI: 10.7150/ijms.46091.
- [48] Liu B, Calton MA, Abell NS, et al. Genetic analyses of human fetal retinal pigment epithelium gene expression suggest ocular disease mechanisms [J]. *Commun Biol*, 2019, 2: 186. DOI: 10.1038/s42003-019-0430-6.
- [49] Han X, Gharakhani P, Mitchell P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with age-related macular degeneration [J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(8): 657–665. DOI: 10.1038/s10038-020-0750-x.
- [50] Strunz T, Kiel C, Grassmann F, et al. A mega-analysis of expression quantitative trait loci in retinal tissue [J/OL]. *PLoS Genet*, 2020, 16(9): e1008934 [2024-09-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32870927>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008934.

(收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2025-06-23)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿: 登录中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)

