

# IMI 近视遗传学报告

著者:国际近视研究院

译者:赵灵逸<sup>1</sup> 童敏<sup>1</sup> 许迅<sup>1,2</sup> 何鲜桂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海市眼病防治中心 同济大学附属眼科医院,上海 200040;<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心,上海 200080

翻译稿经“国际近视研究院”及本文第一作者授权

通信作者:何鲜桂,Email:xianhezi@163.com

**【摘要】目的** 自上一份国际近视研究院遗传学报告发布以来,近视的遗传学研究已取得显著进展。本白皮书旨在概述当前近视遗传学领域的最新发现,并提出未来研究的方向。**方法** 系统回顾有关全基因组关联研究、罕见变异分析、功能基因组学及多组学研究的文献,重点关注低中度近视与高度近视、单基因综合征及基因-环境互作。**结果** 目前已发现超过 1 000 个与近视等屈光不正相关的常见变异,这些变异涉及视网膜信号传导、细胞外基质重塑及神经发育等通路。全外显子组测序和全基因组测序研究发现了一系列新的与高度近视或综合征性近视相关的候选基因罕见变异。多基因风险评分在结合环境和人口学因素后,其预测能力显著提高。越来越多的研究探索了基因-环境互作、遗传多效性及利用孟德尔随机化进行因果推断分析。这些研究结果表明,教育水平、屏幕使用时间、体力活动以及代谢或炎症生物标志物均与屈光不正的发生和发展相关。**结论** 尽管近视的遗传效应仍有相当部分未被解释,未来研究应优先采用整合性策略,将遗传学、功能基因组学与多组学数据相结合,覆盖多样化人群,以推进个体化风险预测,阐明基因-环境互作机制,并识别最可能从精准防控或治疗策略中获益的人群具有重要意义。

**【关键词】** 近视; 屈光不正; 遗传学; 基因-环境互作; 多组学

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20251017-00346

自 2019 年国际近视研究院(International Myopia Institute, IMI)首次发布《近视遗传学报告》<sup>[1]</sup>及 2021 年在《IMI 年度摘要》<sup>[2]</sup>中发表的“遗传学进展更新”以来,我们对近视遗传结构的认识已取得了显著进展。2019 年的《近视遗传学报告》指出,屈光不正具有高度遗传性,并通过大规模全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现了多个与近视相关的常见风险位点;同时,罕见单基因综合征研究为理解近视发生的生物学通路提供了重要线索。2021 年的《年度摘要》则重点介绍了功能解读领域的早期进展,包括多基因风险评分(polygenic risk scores, PRS)的初步应用及表观遗传学研究的新发现。本遗传学更新报告全面总结了近视遗传学研究领域的最新进展,涵盖多个关键主题,包括基于大规模人群的近视 GWAS 研究、针对极端表型患者及家系的全外显子组/全基因组测序罕见变异综合分析、用于建立生活方式及全身性特征与屈光状态之间因果关系的深度孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究,以及涵盖 DNA 和 RNA 甲基化、调控性 RNA 和蛋白质组学分析的多组学研究。PRS 尽管尚未应用于临床,但已成为重要的

研究工具;同时,MR 研究的数量也显著增加。研究重心也逐渐向基因-环境互作及多组学研究(如转录组学)方向转移。图 1 展示了既往及正在进行的近视相关人类遗传学研究概况。我们通过系统检索 PubMed 数据库,使用医学主题词(MeSH)检索 2020 年 2 月至 2025 年 5 月期间发表的相关文献,使用 MeSH 术语如“Myopia/genetics”、“Myopia” AND “Genome Wide Association Study”,或 (“Myopia” OR “Spherical Equivalent” OR “Refraction”) AND “Mendelian Randomization Analysis”,或 “Myopia” AND “epigenetics”、或 “Myopia” AND “transcriptomics”、或 “Myopia” AND “proteomics”等,总结了其中重要的研究结果,并对其在近视研究领域的意义进行了深入探讨。

## 1 基因相关研究

### 1.1 GWAS

GWAS 是分析全基因组范围内遗传变异的有力工具,通常聚焦于常见变异,以识别与特定特征或疾病相关的遗传位点。自 2010 年以来,已有大量针对近视、

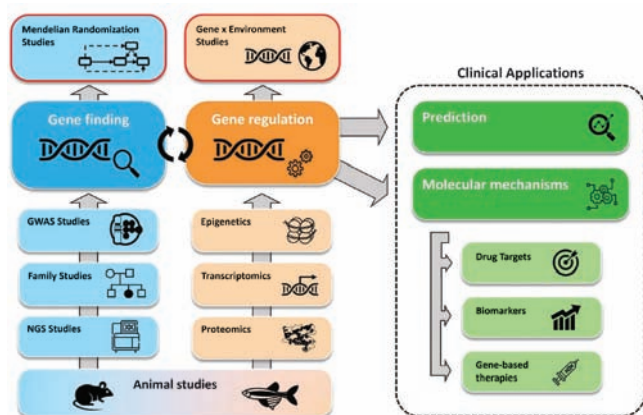


图 1 目前近视相关人类遗传研究概览

屈光不正及眼部生物测量相关数量性状的 GWAS 发表<sup>[2]</sup>。尽管目前已发现大量相关位点,但多数位点尚未经过功能验证。近年来,2 项大规模 GWAS 进一步推动了该领域的发展<sup>[3-4]</sup>。Jiang 等<sup>[3]</sup>对成人健康和老龄化遗传流行病学研究(GERA)队列中的 19 420 名个体(涵盖欧洲、拉丁美洲、亚洲及非洲血统)开展了眼轴长度的多民族 GWAS,识别出 16 个在全基因组水平上显著相关的遗传位点,其中 5 个为新发现位点,涉及候选基因 *SLC25A12*、*BMP3*、*RGR*、*RBFOX1* 和 *MYO5B*。研究人员在屈光不正与近视联盟(CREAM)数据库中对其中 2 个位点进行验证,其中 *BMP3* 基因附近的 rs1353386 位点验证成功。同样在该队列中,所有与眼轴长度相关的位点均与屈光状态显著相关。遗传相关性分析显示,眼轴长度与近视之间存在显著的遗传共享度(遗传相关系数  $rg=0.80$ )。基因与通路分析进一步提示这些位点主要参与细胞外基质重塑、视觉循环及神经发育等过程,说明将眼轴长度作为内在表型,能可靠地定位近视相关基因。

Patasova 等<sup>[4]</sup>在英国生物样本库中以首次配镜年龄(age of first spectacle wear, AFSW)为研究对象开展了 GWAS,其中推导队列样本量为 34 万,验证队列样本量为 4.3 万,该研究证实 AFSW 可作为近视性屈光不正的替代指标——这一概念最早由直接面向消费者的基因检测公司 23 and Me 提出,该公司也为其研究提供了验证数据——进一步加强了特定遗传变异与近视发病年龄的关联<sup>[5]</sup>。通过生存分析(时间-事件分析),研究找到了 44 个与 AFSW 相关的独立基因组位点,其中 6 个为新发现位点,*NEGR1*、*TRIB2*、*TBC1D5* 和 *ADAM11* 基因所在的 4 个位点得到重复验证。这些基因主要在中枢神经系统表达,与神经发育、细胞黏附、信号传导及组织重塑等过程相关<sup>[4]</sup>。

在屈光不正相关的 GWAS 中,Hysi 等<sup>[6]</sup>开展的 meta 分析是目前规模最大的研究,纳入了超过 50 万名欧洲参与者。该研究发现共 890 个遗传变异解释了 12.1% 的等效球镜的方差及其 18.4% 的遗传力(Heritability)。除单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)遗传力外,罕见变异、非加性遗传效应及基因-环境互作等因素也可能对总体遗传力有贡献。然而,由于研究方法与假设不同,GWAS 结果无法完全解释双生子研究所估算的 60%~90% 近视遗传力<sup>[7]</sup>。

在眼部生物测量特征的 GWAS 中,研究人员在英国生物样本库<sup>[8]</sup>及 CREAM<sup>[9]</sup>中开展了 2 项关于角膜曲率的大规模研究。研究者评估了角膜曲率、眼轴长度及屈光不正之间的相互关系,并发现了一组“眼球大小”相关基因,这些基因可通过共同调控角膜曲率和眼轴长度来维持正视状态,另有一组基因主要通过影响角膜曲率(而非眼轴长度)来影响屈光状态。有趣的是,与正常眼球发育相关的 SNP 与由眼轴增长所致的近视相关的 SNP 存在差异<sup>[8]</sup>。此外,Fuse 等<sup>[10]</sup>对日本 Tohoku Medical Megabank 的 3.3 万余名日本受试者开展了大规模眼轴长度 GWAS,识别出 31 个相关位点,其中 7 个为新发现位点,同时验证了 *GJD2*、*WNT7B*、*PRSS56* 等已知位点。这些发现表明眼球发育的遗传既存在共性,也具有种族特异性。

近年来,GWAS 逐渐采用极端表型设计。研究发现,一些儿童的极早发性近视或儿童早期高度近视可能主要由遗传因素而非环境因素所致。在亚洲人群中,已有多项关于高度/极高度近视的大型病例对照 GWAS。这些研究大多发现了新的遗传位点。其中值得注意的是东亚人群中风险等位基因频率明显高于欧洲人群;此外,新发现的 *PDE4B* 基因被证明可通过调控巩膜 *COL1A1* 表达参与近视发生,而 *LILRB2* 基因是病理性近视的新易感基因,其通过 ERK-P38-JNK 信号通路及脂质蓄积及脉络膜功能障碍相关<sup>[11-16]</sup>。

已有多项研究聚焦于此此前 GWAS 研究中发现的单个基因或位点,进一步验证其与近视的关联<sup>[17-26]</sup>。其中多项研究验证了缝隙连接基因 *GJD2* 与近视的显著关联,*GJD2* 是较早发现的与普通近视相关的基因之一。后续在小鼠和斑马鱼模型中的功能研究为 *GJD2* 在近视发生中的作用提供了实验证据。转录组数据显示,*GJD2* 基因在视锥光感受器中表达水平最高;人体电生理研究发现,携带风险等位基因的个体,其视锥驱动的 OFF 通路(主要负责感知视野中由亮变暗的区域信号通路)电生理反应表现出异常<sup>[27-30]</sup>。

## 1.2 罕见变异与单基因近视

外显子芯片、全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES) 及全基因组测序 (whole-genome sequencing, WGS) 研究为近视相关罕见变异提供了更深入的认识。外显子芯片针对外显子区已知变异进行基因分型,具有成本优势;WES 可对整个外显子区进行测序,捕获所有编码区变异;WGS 则覆盖全基因组,能最全面地分析编码区与非编码区变异。CREAM 联盟的一项外显子芯片研究 ( $N=27\ 000$ ) 发现了 129 个与屈光不正相关的基因,包括视网膜表达基因 *PDCD6IP*、昼夜节律相关基因 *PER3* 及眼球形态相关基因 *P4HTM* 等新的候选基因<sup>[31]</sup>。Patasova 等<sup>[32]</sup>对英国生物样本库中近 5.1 万名参与者的 WES 数据进行分析,发现 *SIX6* 和 *CRX* 基因的罕见变异与屈光不正显著相关,这 2 个基因对视网膜及视盘发育至关重要。Simpson 等<sup>[33]</sup>结合外显子芯片与连锁分析,在非洲裔美国国家系中首次发现与该族裔低度近视(平均等效球镜度数为  $-2.78\text{ D}$ ) 相关的位点。7 号染色体连锁显著峰区内的候选基因 *PDE1C* 在视网膜中的表达水平高于血液,且动物研究表明该基因与视网膜发育相关。Lu 等<sup>[34]</sup>首次利用 WGS 在 350 名平均眼轴长度为  $29.24\text{ mm}$  的个体中进行全基因组 SNP 分析,鉴定出 4 个与眼轴长度显著相关的 SNP,其中包括位于 *ADAMTS16* 基因内含子的 SNP 及 *PIGZ* 基因附近的间隔区 SNP。值得注意的是,这 2 个基因在形觉剥夺性近视小鼠的神经视网膜中表达显著上调,且 *PIGZ* 主要在神经节细胞层表达。另外,*ADAMTS* 家族蛋白与细胞外基质重塑密切相关,其他 *ADAMTS* 基因也与近视并发症相关。

近年来,研究人员在会导致儿童高度近视的单基因疾病(如眼部疾病或综合征性疾病)相关基因中发现了大量罕见变异。通过 WES,此类变异在以下视网膜疾病相关基因中被发现:包括先天性静止性夜盲相关基因 *TRPM1*、*CACNA1F*、*NYX*<sup>[35]</sup>,博恩霍尔姆眼病相关基因 *OPN1LW/OPN1MW*<sup>[35-36]</sup>,以及视锥光信号传导相关基因 *ARR3*<sup>[37-41]</sup>、结缔组织疾病(如马凡综合征相关基因 *FBN1*、斯蒂克勒综合征相关基因 *COL2A1*、克诺布洛赫综合征相关基因 *COL18A1*<sup>[35]</sup>)以及眼发育相关基因(如 *PAX6*)。WES 用于高度近视的诊断检出率通常为  $12\% \sim 23\%$ ,该比率受基因检测 panel 组成、患者选择标准等因素影响<sup>[32,35,42-44]</sup>。在与视网膜疾病或综合征相关基因中发现的变异频率相对较高,这凸显了对高度近视患者开展全面基因检测的价值,即使近视是唯一表现。此类检测对于发现潜在

的相关疾病至关重要,可为治疗策略制定及遗传咨询提供指导<sup>[45]</sup>。

## 1.3 高度近视的新风险基因

近期一项针对近视度数  $\leq -10\text{ D}$  的成年患者 ( $N=449$ ) 开展的大规模 WES 研究发现 *KDELR3* 基因存在 3 个致病性变异。*KDELR3* 基因参与胞内蛋白质转运及内质网蛋白质折叠过程。研究发现,该基因在眼球成纤维细胞中高表达;细胞及斑马鱼功能研究表明,该基因可调控多种胶原基因,因而与巩膜细胞外基质组织相关<sup>[44]</sup>。目前规模最大的高度近视(近视度数  $\leq -6\text{ D}$ ,  $N=9\ 613$ ) 外显子组研究发现,东亚人群中 *FKBP5* 基因启动子区存在罕见变异,而欧洲人群中则发现 *FOLH1* 基因存在罕见错义突变<sup>[46]</sup>。*FKBP5* 基因具有多种功能,包括调控糖皮质激素受体,以及与核因子  $\kappa\text{B}$  及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  通路相互作用;*FOLH1* 基因则与谷氨酸代谢相关。在首项针对极高度近视(近视度数  $\leq -10\text{ D}$ ,  $N=159$ ) 的 WGS 研究中(由于变异数量庞大,此类研究难度更高),选择了 PRS 较低(无法解释表型)的个体作为研究对象<sup>[47]</sup>。研究发现除已知眼病基因的风险变异外,病例组中 *HS6ST1*、*RBM20*、*MAP7D1* 等新基因的罕见变异频率更高,这些基因分别参与 Wnt 信号通路、褪黑素降解及眼球发育过程。此外,多项 WES 家系研究发现了 *AGRN43*、*FLRT3* 及 *SLC35E2B* 等潜在新候选基因<sup>[48-53]</sup>。这些基因仍需进一步进行验证及功能评估以明确其在高度近视中的作用。近期, Liu 等<sup>[54]</sup>对 8 000 余名汉族高度近视患者开展了大规模性别分层 WES 研究,发现男女患者之间存在显著的遗传异质性,且 *CHRN1* 基因为男性特异的高度近视相关基因。功能研究表明,*CHRN1* 基因缺失会特异性破坏男性来源细胞的线粒体结构,提示存在性别特异性致病机制。该研究强调了在分析中纳入性别因素及进行罕见变异检测对于揭示高度近视隐藏遗传结构的重要价值。

## 1.4 PRS

PRS 通过对全基因组范围内多个遗传变异的效应值进行加权求和来估算个体对某一性状或疾病的遗传易感性。不同研究在计算 PRS 时采用的 SNP 数量不同。一项研究仅纳入了少量 SNP<sup>[55]</sup>,而其他研究则纳入了通过 GWAS meta 分析所得到的大量 SNP<sup>[56-60]</sup>。尽管近视 PRS 的曲线下面积(area under the curve, AUC)已达  $0.75 \sim 0.80$ ,但睫状肌麻痹验光仍是近视风险更有力的预测指标( $\text{AUC}=0.87$ )<sup>[57]</sup>。然而,当 PRS 与种族、教育程度等环境因素及交互项结合后, AUC

可提升至 0.84<sup>[58]</sup>。

有 2 项研究探索了 PRS 在预测近视性黄斑变性 (myopic macular degeneration, MMD) 中的应用,但结果不一致<sup>[58-59]</sup>。因此,要明确屈光不正的 PRS 在临床实践中能否可靠地预测 MMD 仍需进一步验证。Tideman 等<sup>[61]</sup>探讨了欧洲及亚洲人群中高度近视、低度近视、正视及远视之间的共同遗传易感性,并比较了基于欧洲人群 GWAS 构建的 PRS 在不同屈光不正类型中的差异。结果表明,与低度近视或非近视人群相比,高度近视人群携带的近视易感基因的变异数量更多。跨种族相似性进一步证实,遗传差异并非导致东亚人群近视患病率高于欧洲人群的原因。

### 1.5 基因-环境互作、MR 与遗传多效性

多项研究致力于揭示遗传与环境因素在近视发生和发展中的复杂相互作用。除了已被广泛证实的“户外活动时间长对近视具有改善作用”外,一项基于英国生物样本库的大型研究分析了遗传与环境的相互作用,发现位于 *GJD2*、*RBFOX1*、*LAMA2*、*KCNQ5* 和 *LRRC4C* 基因附近的变异与教育之间存在交互作用<sup>[62]</sup>。

环境因素的影响可能由与环境暴露相关的亲代风险等位基因决定,这一现象被称为“遗传培育”。在此背景下,Guggenheim 等<sup>[63]</sup>利用基于 GWAS 的 PRS 估算 SNP 遗传力,探讨了遗传因素对教育程度及屈光不正的影响。该研究未发现遗传培育的证据,认为遗传因素对屈光不正的影响主要来源于亲代向子代直接传递的近视风险等位基因,而非通过与教育相关的遗传变异。

MR 是一种利用遗传变异作为工具变量来评估暴露与结局之间因果关系的有力工具。在近视研究中,MR 已帮助确立教育及生活方式因素与近视之间的因果关联。这些发现可用于制定公共卫生干预措施、个体化近视防控策略及患者风险分层。近年来,已有大量与近视相关的 MR 研究发表。下文将介绍近年来的部分关键研究结果<sup>[64-85]</sup>。

Zhang 等<sup>[84]</sup>的 MR 研究提示,使用计算机与近视风险增加存在因果关系,而中高强度体育活动、看电视与近视风险降低存在因果关联。

Clark 等<sup>[67]</sup>和 Hartmann 等<sup>[69]</sup>证实了教育程度与近视性屈光不正之间的已知关联,并指出户外活动时间在其中发挥部分中介作用。Wei 等<sup>[80]</sup>发现酒精摄入与近视之间存在因果关系,但这一结果的解释难度较大,因为儿童(尤其是年龄较小的孩子)通常几乎没有此类暴露。值得注意的是,对于计算机使用、酒精摄

入等行为暴露的 MR 研究,可能无法完全满足 MR 的基本假设,因为遗传工具变量可能反映社会经济地位、人格特质等更广泛的影响因素。因此,与针对生物学定义明确的暴露因素的 MR 分析相比,对此类研究结果的解读应更加谨慎。Li 等<sup>[73]</sup>发现血糖水平与近视风险存在因果关系,糖化血红蛋白较高与近视风险增加显著相关。Xue 等<sup>[83]</sup>提出  $\omega$ -3 脂肪酸和二十二碳六烯酸可能通过调节脉络膜血流灌注发挥对近视的改善作用。Jiang 等<sup>[71]</sup>开展的另一项基于代谢组学的研究发现,4-乙基苯酚硫酸盐、N6-甲基赖氨酸等特定血浆代谢物水平升高与近视风险增加相关。

研究表明,炎症生物标志物也在眼球发育与屈光发育这一复杂的多因素过程中发挥作用。血管内皮生长因子-A、细胞周期蛋白依赖性激酶 6、单核细胞趋化蛋白-2、白细胞介素(interleukin, IL)-2 及 IL-2RA 水平升高与更高的近视度数存在因果关联,而肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子水平升高与较低的近视度数存在因果关联<sup>[72,74]</sup>。然而,Xu 等<sup>[85]</sup>开展的双向 MR 研究显示,循环中的 IL-1RA 和 IL-2 水平升高与近视性屈光不正风险降低存在因果关系。Lv 等<sup>[77]</sup>进一步拓展了炎症生物标志物相关研究,将肠道菌群、血液代谢物及免疫细胞与近视相联系。研究发现,特定肠道菌属(如断链真杆菌属)及免疫相关标志物(如 IL-12p70)与近视发病机制存在因果关联;而 Hui 等<sup>[70]</sup>指出,部分细菌类群通过调节循环脂质代谢物影响近视风险。值得注意的是,白蛋白、 $\omega$ -6 脂肪酸、胆固醇酯等代谢物被证实可部分介导肠道菌群对非病理性及病理性近视的影响,提示这些可能成为新的干预靶点。Qin 等<sup>[79]</sup>进一步发现了 6 个潜在的近视治疗遗传因果靶点(*CD34*、*CD55*、*Wnt3*、*LCAT*、*BTN3A1* 和 *TSSK6*),该研究不仅揭示了 Wnt 信号通路、脂质代谢等潜在生物学通路,还通过分子对接预测了候选药物。

以近视作为暴露因素的多项研究还发现,近视性屈光不正与原发性开角型青光眼<sup>[65-66]</sup>以及玻璃体疾病<sup>[81]</sup>之间存在因果关联及共同遗传基础。此外,正常范围内的较低出生质量与近视风险轻度增加相关<sup>[78]</sup>,早产程度每增加 1 个标准差,近视风险约增加 30%<sup>[75]</sup>。

Xue 等<sup>[86]</sup>利用英国生物样本库的 GWAS 数据研究了年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、青光眼、视网膜脱离和近视这 5 种常见眼病的遗传病因,鉴定出 3 个与 5 种疾病均显著相关的遗传多效性位点,并证实了近视与视网膜脱离之间共同的遗传变异。

## 2 表观遗传学

表观遗传学是指在不改变 DNA 序列本身的情况下,通过影响调控生物过程的蛋白质生成而引起的基因表达和功能变化。主要的表观遗传机制包括 DNA 与 RNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控等<sup>[87-91]</sup>。表观遗传修饰受发育过程及环境暴露影响,因此在近视研究中具有重要意义。

### 2.1 DNA 和 RNA 甲基化

尽管在 DNA 与 RNA 水平的甲基化均会影响基因表达,但二者存在差异,DNA 甲基化通常抑制基因转录,而 RNA 甲基化的作用更为复杂,可通过影响 RNA 稳定性及 mRNA 翻译调控基因表达。在近视领域的 DNA 甲基化研究方面,Swierkowska 等<sup>[92]</sup>对波兰高度近视儿童与对照组的全基因组甲基化模式进行了分析,发现共有 55 个 CG 二核苷酸的甲基化水平发生改变,其中 14 个位于 5'非翻译区或转录起始位点,变化最显著的区域位于 5q31 近视相关位点的 PCDHA 基因簇。随后,研究者在同一人群中分析了编码微小 RNA (microRNA, miRNA) 的基因甲基化情况<sup>[93]</sup>。结果显示 *MIR3621*、*MIR34C* 和 *MIR423* 启动子区域甲基化水平升高,而 *MIR1178*、*MIRLET7A2*、*MIR885*、*MIR54813*、*MIR6854*、*MIR675*、*MIRLET7C* 和 *MIR99A* 启动子区域甲基化水平降低。这些 miRNA 的靶基因富集于轴突导向、黏着斑、TGF- $\beta$  信号通路、胰岛素、丝裂原活化蛋白激酶及表皮细胞生长因子等关键生物通路中。

在 RNA 甲基化研究方面,一项针对高度近视患者与对照组的晶状体前囊膜(白内障摘除术后获取)的 N6-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A)甲基化(真核生物 mRNA 中最常见的 RNA 甲基化形式)病例对照研究,发现了超过 2 000 个高甲基化峰和 900 多个低甲基化峰<sup>[94]</sup>。对这些甲基化水平发生改变的相关基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析后发现,其涉及的生物学过程包括解剖结构形态发生、细胞外基质形成、离子转运调控、质膜功能及离子通道活性等。通过差异表达与差异甲基化基因的联合分析发现,转录表达水平越高,甲基化比例越高。研究人员推测,m<sup>6</sup>A 甲基化可能通过影响蛋白质合成来调控细胞外基质的组成,从而导致近视中所观察到的患者眼部结构改变。

### 2.2 调控元件与非编码 RNA

调控元件是控制基因表达的特定 DNA 序列,决定

基因转录的时间、位置及强度,包括启动子、增强子、沉默子及绝缘子。非编码 RNA 是由 DNA 转录但不被翻译为蛋白质的 RNA 分子。其中,具有调控功能的非编码 RNA 主要包括 miRNA 和长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 等。已有多项研究探讨了这些调控因子与屈光不正的遗传学关联。Tedja 等<sup>[95]</sup>开展了全基因组范围的研究,分析增强子、miRNA、miRNA 结合位点及 lncRNA 与屈光不正的关联,下文将按调控因子类型对相关研究结果进行阐述。

### 2.3 增强子区

一项针对汉族高度近视患者的大规模对照研究探讨了已知屈光不正相关基因 *KCNQ5* 的常见变异<sup>[96]</sup>。研究发现 2 个内含子变异(rs7744813 和 rs9342979)与近视呈保护性关联,其位于增强子特异性组蛋白修饰富集区域(H3K4me1 和 H3K27ac)。利用 VISTA 增强子数据库和 FANTOM5 项目,上述的大规模研究在增强子区域中发现了 18~25 个显著相关的遗传变异,且这些区域附近的大多数基因在外周视网膜细胞类型中表达。其中 7 个基因的表达呈细胞类型特异性,如在成纤维细胞、黑素细胞或无长突细胞中特异性表达。在一个独立的儿童队列中,基于这些增强子相关变异构建的遗传风险评分(genetic risk score, GRS)与眼轴长度相关参数和屈光不正显著关联。

### 2.4 miRNA

在与近视相关的 miRNA 中,hsa-miR-328 是研究较为深入的 miRNA 之一。Kunceviciene 等<sup>[97]</sup>在近视病例对照研究中检测了外周血 hsa-miR-328 及其预测靶基因 *PAX6* 的表达。结果显示二者均与近视显著相关,但彼此间无显著相关性。在后续研究中,该团队发现 hsa-miR-328-3p 表达水平升高会导致近视患者视网膜色素上皮光密度的显著降低<sup>[98]</sup>。

Tedja 等<sup>[95]</sup>在前述 GWAS 中识别出 miRNA 基因中的 2 个遗传变异及 54 个高可信度 miRNA 结合位点。基于这些 miRNA 相关变异及结合位点构建的 GRS 与眼轴长度或轴率比均无显著关联。为指导未来研究,研究人员基于一套全面的生物学合理性评分体系,对结果进行了功能验证优先级排序。排名较高的变异的靶基因与宿主基因涉及的通路包括:眼球发育(*BMP4*、*MPPE2*)、神经发生(*DDIT4*、*NTM*)、细胞外基质(*ANTXR2*、*BMP3*)、光感受器代谢(*DNAJB12*)、光感受器形态发生(*CHDR1*)、神经信号传导(*VIPR2*)及 TGF- $\beta$  信号通路(*ANAPC16*)。

### 2.5 lncRNA

与 miRNA 类似,lncRNA 在基因调控中发挥重要

作用,但 lncRNA 可在多个层面发挥作用,且能与蛋白质、DNA 及 RNA 结合。lncRNA 可作为骨架单元募集转录因子,并参与复杂的调控机制。Wang 等<sup>[99]</sup>研究了从文献中筛选出的 13 个与近视相关的转录因子及 lncRNA 转录本 (*EGR1*、*FOS*、*FOXO1*、*HOXA9*、*NR3C1*、*PAX6*、*PBX1*、*SRF*、*STAT2*、*STAT3*、*TFAP2A*、*TGIF1*、*ZIC2*) 的共调控关系,发现这些近视相关 lncRNA 转录本的转录因子结合位点区域存在异常,改变结构可及性,影响分子结合力。

Tedja 等<sup>[95]</sup>通过 GWAS 在 245 个 lncRNA 区域中发现了 417 个显著变异,其中 7 个 SNP 是其所在关联区域最强代表性标记。与 miRNA 相关变异的 GRS 不同,这些 lncRNA SNP 的 GRS 在独立儿童队列中与眼轴长度有显著关联。

## 2.6 染色体外环状 DNA

染色体外 DNA 是存在于细胞内(可能位于细胞核或细胞质中)、位于染色体之外的 DNA。其通常呈环状,正常功能与线粒体活性或病毒复制有关。染色体外 DNA 可包含染色体基因的多个拷贝,但缺乏染色体基因的调控机制,因此易出现失控表达。已有初步研究开始探讨染色体外环状 DNA (extrachromosomal circular DNA, eccDNA) 在近视中的作用。Wen 等<sup>[100]</sup>在接受白内障手术的 6 例高度近视患者与 6 例单纯核性白内障患者的前囊标本中检测 eccDNA 表达,发现高度近视患者中近视相关基因 *CTNND2*、*UHRF1BP1L*、*LAMA3*、*ZNF776* 的 eccDNA 水平升高。

## 3 转录组学

转录组学通过研究 RNA 转录本,揭示基因表达及调控机制。此前,全基因组转录组学研究仅在小鼠中开展<sup>[101]</sup>,近年来已有针对人类近视的转录组学研究发表。

一项针对 4 名无眼病个体去世后的 8 片视网膜样本开展的单细胞 RNA 测序研究,对视网膜细胞的染色质可及性进行了分析,以阐明包括近视在内的多种眼病相关非编码风险变异的作用机制<sup>[102]</sup>。所有遗传变异均来自 2020 年及之前已发表的 GWAS。其中一个重要发现是,rs2730260 位于 Müller 胶质细胞的染色质可及区域内,该 SNP 的变异与 *VIPR2* 基因的表达显著相关。*VIPR2* 基因具有多种功能,其中与 Müller 细胞相关的可能是调节谷氨酸和 GABA 的释放——这 2 种神经递质均与近视相关。另一个值得关注的与近视相关的非编码 SNP 为 rs1532278,其位于 *CLU* 基因的内含子区域。该基因编码的簇集蛋白参与应激反应、细

胞存活及细胞外基质调控。表达数量性状位点数据证实该 SNP 可调控 *CLU* 表达,而模型预测显示,该位点变异会改变 Müller 胶质细胞的染色质可及性。Ni 等<sup>[103]</sup>分析了近视患者与对照组角膜上皮的 RNA 测序数据。在近视相关的差异表达基因中,显著富集于免疫相关通路的基因尤为突出。该研究未考虑角膜接触镜配戴因素的影响。

Zhu 等<sup>[104]</sup>通过磁共振成像比较了高度近视患者与正视者的晶状体生物测量特征,发现高度近视患者的晶状体赤道直径更大,但厚度并未增加。RNA 转录本分析显示,晶状体尺寸增大与  $\beta/\gamma$ -晶状体蛋白表达上调相关。研究人员通过小鼠模型进一步发现,转录因子 MAF 通过直接激活晶状体蛋白基因启动子,以及间接激活 TGF- $\beta$ 1-Smad 信号通路,在高度近视患者晶状体中的  $\beta/\gamma$ -晶状体蛋白的表达上调中发挥关键作用。

外泌体 RNA 是包裹于外泌体中的小型调控性 RNA 分子,通过释放至细胞外空间介导细胞间通讯。You 等<sup>[105]</sup>比较了高度近视患者与对照组玻璃体液中外泌体 miRNA 的表达差异,发现与胰岛素抵抗通路相关的 miR-143-3p 和 miR-145-5p 的表达在具有 MMD 的患者中下调。

环状 RNA 是一类结构稳定、呈闭环形式的 RNA 分子,可作为 miRNA 海绵、转录调控因子以及蛋白复合物支架发挥作用。Zhang 等<sup>[106]</sup>比较了接受视网膜前膜或黄斑裂孔手术的高度近视患者与接受相同手术的正视患者玻璃体液中环状 RNA 的表达,发现数百个 mRNA 和环状 RNA 存在差异表达。KEGG 通路分析显示,这些环状 RNA 的靶基因富集于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、胰岛素、环磷酸腺苷和血管内皮生长因子信号通路;GO 分析显示这些靶基因主要与转录、细胞质及蛋白结合相关。

## 4 蛋白质组学

研究者利用眼前节这一易于获取的组织开展了近视相关的蛋白质组学研究。Yu 等<sup>[107]</sup>采集了高度及低度近视者屈光手术后的角膜基质透镜样本,采用无标记定量质谱法进行蛋白质组学分析。通过机器学习模型,发现 17 种与高度近视相关的蛋白,其中关联性较显著的是补体 C5、COL1A1 和 CDH11。通过 Western blot 和实时定量 PCR 进行的表达分析显示,角膜中最丰富的胶原蛋白 COL1A1 表达下调,而与纤维化、基质重塑及免疫激活相关的钙依赖性细胞黏附蛋白(CDH11)表达上调。目前尚不清楚这些蛋白表达的

改变是否也在眼后段的巩膜中发挥类似的重塑作用。

## 5 结论

自 2021 年《IMI 年度摘要》发布的上一版近视遗传学综述以来,大量研究进一步加深了人们对屈光不正发生和发展遗传因素的理解。尽管通过 GWAS 发现新基因的速度似乎已进入平台期,但在不同人群中开展 GWAS 的 meta 分析对于探索种族特异性的遗传风险变异仍具有重要价值。随着该领域的不断发展,近视遗传学研究的重点将从基因发现转向功能阐释及临床应用,未来的关键方向包括遗传因素对治疗反应的影响及基因-环境互作分析。实现这些目标需要大规模、多样化的数据集,国际合作与研究联盟将在其中发挥关键作用。MR 研究的应用与灵活性持续拓展,有助于在近视风险因素中建立因果联系,从而指导靶向干预及个体化预防策略。未来研究应明确在哪些遗传负荷水平或特定遗传易感条件下,个体最可能从靶向治疗中获益。表观遗传特征具有时空及组织特异性,这为研究带来了重大挑战。然而,近视表观遗传学研究的数量正稳步增加,表明 DNA 甲基化、组蛋白修

饰及非编码 RNA 调控等机制在近视病理生理过程中发挥重要作用。下一步研究需探索表观遗传特征如何与环境刺激因素相互作用,并在分子水平介导其效应。最后,需要采用系统生物学方法,将基因组学、转录组学、蛋白质组学、流行病学及动物实验等多层面的数据进行整合,以更有效地应对近视的复杂性,从而推动预防、预后及治疗策略的优化与提升。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**致谢** 本研究得到欧洲研究委员会(European Research Council, ERC)在欧盟“地平线 2020 研究与创新计划”(Horizon 2020 Research and Innovation Programme, 编号 101098324, CCWK)及 CORR(2023-8. 2. 0)项目的支持。获得荷兰盲人基金会(Landelijke Stichting Blindenbelangen)、荷兰眼科基金会(Oogfonds)以及荷兰防盲协会(Algemene Nederlandse Vereniging ter voorkoming van Blindheid)通过 Uitzicht(编号 2024-30)的资助。同时得到国际近视研究院的支持。国际近视研究院报告的出版与传播费由 Alcon、Brien Holden Vision Institute、Carl Zeiss Vision、CooperVision、EssilorLuxottica、Hoya、Oculus 和 Thea 捐赠支持。感谢 Rebecca Yan Sun Weng 对本翻译稿的支持

**声明** 本文著者未参与本次翻译过程

**原文链接** <https://iows.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2810952>

**参考文献(略)**

读者 · 作者 · 编者

## 本刊投稿方式

投稿请登录 <http://zhshykzz.yiigle.com>, 然后点击“期刊在线投/审稿”依据提示进行投稿;或登录中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台(<http://medpress.yiigle.com>), 点击“立即注册”, 根据页面上的指示进行注册, 已经注册的作者请点击“新建投稿”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, 以备日后稿件修改补充所用。投稿后请点击“申请成为作者”, 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名, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致。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、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(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或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来, 作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式, 但部分来稿中所包含的图片像素较低, 这些图片便于网上审稿, 并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同, 显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像, 这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式; 而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像, 这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量, 如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图, 请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式, 图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)