

碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼遗传易感性的关系

吴安黛¹, 叶铎铭¹, 高和香¹, 李俊¹, 赵晨²

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81222009)

作者单位:¹(323000) 中国浙江省丽水市人民医院眼科;

²(210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 吴安黛, 本科, 住院医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 吴安黛. 3183339200@qq.com

收稿日期: 2015-09-23 修回日期: 2016-01-11

Relationship of carbonic anhydrase II gene polymorphism with primary open angle glaucoma genetic susceptibility

An-Dai Wu¹, Xin-Ming Ye¹, He-Xiang Gao¹, Jun Li¹, Chen Zhao²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81222009)

¹Department of Ophthalmology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: An-Dai Wu. Department of Ophthalmology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 3183339200@qq.com

Received: 2015-09-23 Accepted: 2016-01-11

Abstract

• **AIM:** To analyze the relationship of carbonic anhydrase II gene polymorphism with primary open angle glaucoma genetic susceptibility.

• **METHODS:** From January 2012 to December 2014, 50 cases in our hospital for treatment of primary open angle glaucoma (study group) and 50 cases in outpatient department of our hospital for health examination (control group) were tested. The conventional elbow venous blood was taken. The use of polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism test were used to detect the characteristics of carbonic anhydrase II gene polymorphism.

• **RESULTS:** The locus site of rs3758078 and rs10504813 of the two groups were in line with Hardy - Weinberg equilibrium law (Hardy - Weinberg equilibrium). The results displayed in rs10504813 site, the difference of genotype frequencies between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). But the difference in

allele frequencies between the two groups was statistical significance ($P < 0.05$). The differences of locus genotype and allele frequencies between the two groups in rs3758078 had no statistical significance ($P > 0.05$). After the carbonic anhydrase II polymorphism haplotype analysis in the two groups, TAC (Tracking area code of cell served by neighbor Enb) haplotype carriers appeared lower risk of primary open-angle glaucoma.

• **CONCLUSION:** There is certain relation between the polymorphism and the risk of carbonic anhydrase primary open - angle glaucoma, and rs3758078 locus balance may be the main reason for low risk; TAC haplotype carriers appear lower risk of primary open angle glaucoma.

• **KEYWORDS:** carbonic anhydrase II gene polymorphism; primary open angle glaucoma; genetic predisposition

Citation: Wu AD, Ye XM, Gao HX, *et al.* Relationship of carbonic anhydrase II gene polymorphism with primary open angle glaucoma genetic susceptibility. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(2):234-236

摘要

目的: 分析碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼遗传易感性的关系。

方法: 选取 2012-01/2014-12 在丽水市人民医院进行诊治的原发性开角型青光眼患者(观察组)50 例与在丽水市人民医院门诊部体检的健康人(对照组)50 例进行试验观察,常规肘静脉取血,使用聚合酶链反应和限制性片段长度多态性技术测试碳酸酐酶 II 基因多态性的特点。

结果: 两组患者在和 rs10504813 位点 rs3758078 位点的分布符合哈迪 - 温伯格平衡定律 (Hardy - Weinberg equilibrium), 且试验结果显示在 rs10504813 位点中, 两组的基因型频率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在等位基因频率分布之间的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组在 rs3758078 位点的基因型频率以及等位基因频率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者在碳酸酐酶 II 基因多态性进行单倍型分析发现, TAC 单倍型携带者出现原发性开角型青光眼的风险较小。

结论: 碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼的患病风险存在一定的关联, rs3758078 位点基因平衡可能是患病风险低的主要原因; TAC 单倍型携带者出现原发性开角型青光眼的风险较小。

关键词:碳酸酐酶 II 基因多态性;原发性开角型青光眼;遗传易感性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.2.09

引用:吴安黛,叶梓铭,高和香,等.碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼遗传易感性的关系.国际眼科杂志 2016;16(2):234-236

0 引言

目前医学界中对于碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼的遗传易感性关系尚未有比较明确的学说和理论支持^[1]。我们通过选取丽水市人民医院 50 例原发性开角型青光眼患者与 50 例健康人进行碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼的遗传易感性关系探索,现研究如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-01/2014-12 在丽水市人民医院进行诊治的原发性开角型青光眼患者(观察组)50 例与在丽水市人民医院门诊部体检的健康人(对照组)50 例进行试验观察,观察组 50 例患者中有男 28 例,女 22 例,年龄 23~73(平均 40.6±0.8)岁,病程为 3~13(平均 3.2±1.5)mo;对照组 50 例健康人中有男 26 例,女 24 例,年龄 25~75(平均 41.3±1.0)岁。观察组患者均符合下述条件:(1)高眼压下房角镜可观察到房角开发^[2]。(2)检测到患者眼压超过 21mmHg 至少两次,且 1d 内眼压波动超过 6~8mmHg^[3]。(3)眼底检查:C/D≥0.3,并且出现不同程度的视盘改变^[4]。(4)视野检查发现出现不同程度的青光眼性视野缺损^[5]。(5)OCT 检测发现患者出现视神经纤维层损坏^[6]。对照组所选健康人无原发性开角型青光眼家族患病史、其他类型眼部疾病。

1.2 方法 两组患者常规肘静脉取血 3~5mL,使用乙二胺四乙酸钠盐抗凝,并于-70℃冷库中保存。使用酚抽提法提取 DNA,并使用 PCR 和限制性片段长度多态性技术测试碳酸酐酶 II 基因多态性的特点^[7]。聚合酶链反应提取 20μL,pH8.2 蒸馏水 13μL,聚合酶链反应缓冲液 1μL,Thermusaquaticus 聚合酶 0.5μL。聚合酶链反应条件为 97℃ 时预变性 300s,并以下述条件进行 30 个循环:94℃ 变性 0.17min,50℃ 退火 0.5min,72℃ 延伸 0.5min,并与 70℃ 时延伸 600s。使用聚合酶链反应扩增后,取 50~100ng 聚合酶链产物进行限制性核酸内切酶消化试验。观察两组的基因分布特点,分析碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼遗传易感性的关系。

统计学分析:采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计学分析并使用 Shesis 软件分析两组单倍型差异,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rs10504813 位点的基因分布特点 在 rs10504813 位点中,两组的基因型分布符合哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium)且两组的基因型频率的差异无统计学意义($P>0.05$),但在等位基因频率分布之间

的差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 rs3758078 位点基因分布特点 两组患者在 rs3758078 位点的分布符合哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium),两组在 rs3758078 位点的基因型频率以及等位基因频率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 单倍型分析 两组患者在碳酸酐酶 II 基因多态性进行单倍型分析发现,TAC 单倍型携带者出现原发性开角型青光眼的风险较小。

3 讨论

青光眼是临床中一种常见的眼部疾病,其具有较高的遗传患病风险,原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma,POAG)是青光眼发病率较高的一种类型,约占青光眼总类型的 50%^[8]。碳酸酐酶抑制剂(carbonic anhydrase inhibitors)是临床中一种治疗青光眼高眼压的药物,碳酸酐酶 II 在眼球中具有较高的敏感性,也是房水生成过程中的重要同工酶^[9]。

碳酸酐酶是一种含锌金属酶,其能够逆向性促进二氧化碳水合反应,并对于人体各种生理活动起到了重要的作用^[10]。相关文献指出,在高等脊椎动物中目前已经发现了有 15 种同工酶,其主要对呼吸循环、体液分泌、生物合成反应、肿瘤产生以及骨质的吸收等生理功能反应进行参与^[11]。在 15 种同工酶中,医学界对于碳酸酐酶 II 基因的研究较多,发现其在同工酶中的二氧化碳水合效率最高^[12]。碳酸酐酶 II 由单个基因编码构成,也就是碳酸酐酶 II 基因。碳酸酐酶 II 基因在人体中多个组织中存在,例如肺泡、肾小管、脑组织等。二氧化碳虽然在自然的环境中也能够进行水合反应,但碳酸酐酶 II 基因能够大大的提高水合反应效率^[13]。碳酸酐酶 II 促进二氧化碳水合反应虽然是一个简单的化合反应,但是其反应生成的二氧化碳、氢分子与碳酸氢根与青光眼的出现有一定的联系。

抑制睫状体上皮细胞中存在着碳酸酐酶 II,主要是为了控制眼压,当碳酸酐酶 II 使得二氧化碳水合反应而产生的碳酸氢根由细胞分泌或血管渗透等途径流向房水中,而机体为了使得房水中的电解质平衡,房水中的钠分子增加,使得房水的渗透压增加,并且让体内的水分向房水渗透,维持房水中的酸碱平衡。而有效的抑制碳酸酐酶 II,能够减少水合反应生成的碳酸氢根,降低房水的产生以此达到降低眼压的目的。目前医学界对于碳酸酐酶 II 的研究仅在心肌梗塞、癌症与肿瘤生成等进行^[14]。青光眼具有较高的致残率,且我国的青光眼患者约占总人数的 0.23%~1.68%,且大部分青光眼呈现出具有遗传性特征,在 DNA 的遗传中呈现显性或隐性。原发性开角型青光眼的直系亲属的发病风险是正常人的 10 倍。原发性开角型青光眼的遗传敏感性是由多个基因完成的,单个基因点位对碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼的相关性研究所提供的信息是有限的^[15]。因此,我们选取了 2 个基因点位进行聚合酶链反应,两组患者在和 rs10504813 位点、rs3758078 位点的分布符合哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium),且试验

表1 两组患者在 rs10504813 位点中的基因型分布 个(%)

组别	基因型频率			等位基因频率	
	TT	TC	CC	T	C
观察组	17(34)	21(42)	12(24)	52(52)	48(48)
对照组	15(30)	18(36)	17(34)	28(28)	61(61)
χ^2	0.132	0.524	0.241	5.632	5.241
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表2 两组患者在 rs3758078 位点中的基因型分布 个(%)

组别	基因型频率			等位基因频率	
	CC	CT	TT	C	T
观察组	25(50)	21(42)	9(18)	72(72)	28(28)
对照组	21(42)	19(38)	10(20)	70(70)	30(30)
χ^2	0.108	0.536	0.752	0.862	0.369
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

结果显示在 rs10504813 位点中,两组的基因型频率的差异无统计学意义($P>0.05$),但在等位基因频率分布之间的差异具有统计学意义($P<0.05$);两组在 rs3758078 位点的基因型频率以及等位基因频率的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在碳酸酐酶 II 基因多态性进行单倍型分析发现,TAC 单倍型携带者出现原发性开角型青光眼的风险较小。从中可以推断出,碳酸酐酶 II 基因多态性与原发性开角型青光眼具有一定的关系,能够为临床研究原发性开角型青光眼遗传易感性提供可参考的依据。

参考文献

- 1 黄一鸿. CYP1B1 基因突变与原发性开角型青光眼发病关系的研究进展. 中华实验眼科杂志 2014;32(7):654-658
- 2 王风云,李杨,兰兰,等. 中国原发性开角型青光眼一家系 MYOC 基因的突变分析. 中华实验眼科杂志 2014;32(8):728-733
- 3 刘铁城. 青少年开角型青光眼临床表型及遗传学特征. 解放军医学院学报 2014;35(7):778-780
- 4 王建文,孙慧敏. 开角型青光眼相关基因的研究. 国际眼科杂志 2005;5(4):711-714
- 5 魏雁涛,段山,葛坚,等. 广州开角型青光眼家系致病基因定位与功

- 能初步研究. 中华眼科杂志 2005;41(12):1068-1075
- 6 孔琛柯,郭建新,刘小云,等. 原发性开角型青光眼家系 MYOC 基因突变研究. 中国实用眼科杂志 2013;31(8):1068-1071
- 7 田强,李富华,赵堪兴,等. 原发性开角型青光眼家系一新的 myocilin 基因突变. 中华医学遗传学杂志 2007;24(6):629-634
- 8 刘荻,贺翔鸽. 原发性开角型青光眼家系致病基因的定位研究. 眼科研究 2009;27(5):401-406
- 9 石珂,汪昌运,彭爱民,等. 原发性开角型青光眼家系的遗传学特征分析. 山东医药 2010;50(18):99-100
- 10 高次子,李寿玲,江江,等. 一原发性开角型青光眼家系的临床特点及致病基因的筛查. 安徽医科大学学报 2011;46(3):265-269
- 11 张丽娜. LOXLI 基因 rs2165241C/T 多态性与开角型青光眼易感性的 meta 分析. 浙江临床医学 2013;12(10):1553-1554
- 12 范宝剑,梁旭辉,彭智培,等. 原发性开角型青光眼患者 Myocilin 基因的单核苷酸多态性. 中华医学遗传学杂志 2004;21(1):70-73
- 13 宁波,付玲玲. 原发性开角型青光眼 Myocilin 蛋白的结构和遗传性. 中国实用眼科杂志 2013;31(2):108-110
- 14 李中国,张虹. MYOC/TIGR 基因与原发性开角型青光眼. 眼科研究 2004;22(6):669-672
- 15 金晓红,孙兴怀. 原发性开角型青光眼的遗传学进展. 中国实用眼科杂志 2002;20(1):7-11