

单核苷酸多态性与高度近视发生发展的研究进展

吴姗姗^{1,2}, 郭大东², 刘德政^{1,2}, 殷玲玲³, 蒋文君², 毕宏生^{2,4}

引用:吴姗姗,郭大东,刘德政,等. 单核苷酸多态性与高度近视发生发展的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(9):1495-1498

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81603421);山东省重点研发计划(No.2019GSF108252,2017CXGC1211)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;
²(250002)中国山东省济南市,山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省高校中西医结合眼病防治技术(强化)重点实验室 山东中医药大学眼科研究所;³(257091)中国山东省东营市人民医院;⁴(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院

作者简介:吴姗姗,在读硕士研究生,研究方向:白内障及屈光不正。

通讯作者:毕宏生,教授,主任医师,博士研究生导师,山东中医药大学附属眼科医院院长,研究方向:中西医结合临床眼科疾病的研究、白内障及屈光不正.hongshengbi1@126.com

收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-07-31

摘要

目前,近视已成为一种全球性公共卫生疾病,其发生多是由遗传和环境等因素引起。单核苷酸多态性(SNPs)是指在基因组水平上发生的、由单个碱基的改变引起的脱氧核糖核酸(DNA)序列多态性。近年来有文献报道,相关基因位点上的SNPs的变化与近视的发生发展密切相关。本文就近视相关基因的SNPs与近视发生发展的关联研究现状作一综述,以期对近视病因和病理机制的研究提供新的思路。

关键词:近视;单核苷酸多态性;等位基因;基因突变;易感性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.11

Research progress of single nucleotide polymorphism and development of high myopia

Shan-Shan Wu^{1,2}, Da-Dong Guo², De-Zheng Liu^{1,2}, Ling-Ling Yin³, Wen-Jun Jiang², Hong-Sheng Bi^{2,4}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81603421); Key Development & Research Program of Shandong Province (No.2019GSF108252,2017CXGC1211)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Disease in University of Shandong, Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China; ³People's Hospital of

Dongying City, Dongying 257091, Shandong Province, China; ⁴Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Disease in University of Shandong, Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi1@126.com

Received:2019-03-06 Accepted:2019-07-31

Abstract

• At present, myopia has become a public health disease worldwide, and its occurrence is mostly caused by genetic and environmental factors. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the changes in single base at the genomic level caused by DNA sequence polymorphisms. In recent years, it is reported that the change of SNPs in myopic related gene loci is closely related to the occurrence and development of myopia. The present paper reviewed the current status of the association between SNPs of myopia-related genes and the development of myopia, providing a new insight into the future research of pathogenesis of myopia.

• KEYWORDS: myopia; single nucleotide polymorphisms; allele; gene mutation; susceptibility

Citation: Wu SS, Guo DD, Liu DZ, et al. Research progress of single nucleotide polymorphism and development of high myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1495-1498

0 前言

近视是一种常见的眼部遗传疾病,多发于青少年,在亚洲尤其是东部地区常见,其患病率达40%~70%^[1]。在我国,高中阶段学生近视发病率高达80%,其中约20%为高度近视(high myopia, HM)^[2-3]。高度近视或病理性近视引起的并发症常导致视力损害或致盲。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是由单个碱基的改变引起的单个核苷酸变异形成的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)序列多态性。在遗传学分析中,SNPs具有高频、稳定和易分析等特点。研究发现,SNPs与近视的发生发展具有较强的关联性,本文就SNPs与近视发生发展之间的关系作简要综述。

1 基因 SNPs 与近视的相关性

SNPs是指在基因组水平上单个碱基的转换、颠换或由碱基的插入、缺失引起核苷酸变异导致的DNA序列

多态性,是人类可遗传的变异中最常见的一种,占有已知多态性的80%以上,人群中变异频率高于1%,这也是区别于点突变的一个重要因素。目前,已经鉴定出20多个近视候选基因组位点,且全基因组关联分析研究已确定了150多种与近视相关的SNPs,这些SNPs多与高度或超高度近视有关,但也存在种族、地区和性别之间的差异。

1.1 基因SNPs与高度近视 高度近视是全球视力障碍和导致失明的主要原因,占全球总人数的0.5%~5.0%。遗传因素在近视的发生发展中起重要作用,因此寻找与高度近视相关的遗传变异可以提高人们对近视发病机制的认识。

1.1.1 PAX6 基因SNPs与高度近视 PAX6基因是高度近视中研究最多的基因之一,主要与眼球的生长和发育有关,连锁研究中显示,该基因与近视关系密切。Kunzevicene等^[4]对451例健康人和不同程度近视人群进行外周血基因分型,发现在中、高度近视人群中(等效球镜度 $\leq -3D$),PAX6基因3'UTR(SNP rs662702)TT和CT基因型之间存在显著差异,且C等位基因增加了高度近视发生的风险。另有Meta分析结果显示,PAX6基因SNP rs644242在几种主要的研究模型中[显性模型($OR = 0.87, 95\% CI 0.76 \sim 0.99, P = 0.035$)、杂合模型($OR = 0.85, 95\% CI 0.74 \sim 0.97, P = 0.019$)]与高度近视显著相关^[5],但其在近视发展中的功能作用还需进一步研究验证。日本的一项研究发现,PAX6 SNP rs644242与高度近视之间具有较强的关联性,其中A等位基因是高度近视发展的保护性等位基因^[6]。此外,研究发现PAX6基因SNP rs12421026单倍型与中国人高度近视的易感性有关^[7]。另有研究显示,PAX6基因SNP rs662702可能位于导致高度近视易感的miR-328结合位点上^[8],该结果提示miR-328的减少可为防治近视提供思路。

1.1.2 LUM 基因SNPs与高度近视 LUM(lumican)是一种硫酸角质素蛋白多糖,是巩膜的主要细胞外基质成分之一。越来越多的研究表明,LUM基因SNPs与高度近视有关^[9]。Wang等^[10]研究发现,LUM基因SNP rs1785350的基因型和等位基因频率在高度近视患者(等效球镜 $\leq -6.5D$)和正常对照组之间存在显著差异。单变量分析显示,位于LUM基因启动子区域的SNP(rs3759223,C \rightarrow T)在近视患者和正常对照受试者之间具有显著差异^[11]。He等^[12]通过荟萃分析全面评估了LUM基因SNP rs3759223和SNP rs3759222与高度近视之间的风险关系,结果显示SNP rs3759223与隐性模型的高度近视相关,但SNP rs3759222与高度近视无关。进一步研究LUM基因中SNP(rs3759223,C \rightarrow T)与中国人高度近视风险之间的关系发现,SNP rs3759223在纯合子和隐性遗传下与高度近视显著相关,T等位基因携带者高度近视发生风险较C等位基因携带者高,且C等位基因携带者可能会降低高度近视发生风险^[13]。上述研究结果表明,LUM基因可能影响中国人高度近视的个体易感性。

1.1.3 IGF 基因SNPs与高度近视 源自人类近视遗传定位研究(MYP3基因座)、人类血糖控制观察以及实验性近视诱导动物模型分析的证据表明,胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)在控制眼部生长发育中发挥作用。Guo等^[14]对IGF-1的基因多态性进行分析发现,SNP rs6214与高度近视呈正相关。对IGF-1基因的

7个标记SNPs经Bonferroni校正后分析发现,rs12423791在正常对照组和高度近视组间有显著性差异^[15],提示IGF-1基因的多态性可能与中国人高度近视有关。Mak等^[16]对IGF-1基因的其它SNPs进行单倍型分析发现,rs7956547和rs5742632的多态性与高度近视显著相关。进一步对胰岛素途径24个相关基因的SNPs进行基因分型发现,IGF-2区域SNP rs2070762、SNP rs1003483和胰岛素受体(insulin receptor,INSR)基因SNP rs3745551、SNP rs2229429与高度近视显著相关^[17]。因此,胰岛素信号通路中相关基因的遗传变异可增加汉族人群高度近视的易感性。上述研究结果有助于了解IGF基因在高度近视中的作用,从而为高度近视的基因防御和治疗提供新的思路。

1.1.4 其它基因SNPs与高度近视 转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$,TGF- $\beta 1$)是第一个被成功复制的近视易感基因。据报道,TGF- $\beta 1$ 基因编码的SNP rs1800470与高度近视有显著相关性^[18]。Rasool等^[19]研究显示,TGF- $\beta 1$ 基因标记SNP rs4803455的次等位基因T对高度近视具有保护作用($OR = 0.67$)。蛋白聚糖(aggrekan,ACAN)基因中SNP rs3784757单倍型CA具有高度近视发生风险,而SNP rs1516794单倍型TT具有保护作用,且在隐性模型中,肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor,MET)基因中的2个SNP(rs38857和rs10215153)和ACAN中的1个SNP(rs3784757)与高度近视显著相关($P = 0.0064, 0.0113, 0.0373, OR = 4.14, 5.74, 0.52$)^[20]。此外,有研究表明,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 2,BMP2)基因的表达可介导眼睛发育和视网膜组织的重塑^[21],且对骨形态发生蛋白诱导型激酶(BMP2-inducible kinase,BMP2K)基因的研究显示,其1379 G/A(rs2288255)多态性中A等位基因的频率在病例组和正常对照组之间存在显著差异($P < 0.001, OR = 2.99, 95\% CI 1.62 \sim 5.54$),提示BMP2K基因1379 G/A变异与高度近视高度关联,是导致高度近视发病机制的遗传风险因素。

1.1.5 基因SNPs与高度近视并发症 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)是与高度近视相关的、可导致视力丧失的最常见原因之一,在高度近视患者中患病率约为5.2%~11.3%^[22]。许多炎症性疾病可影响视网膜色素上皮-Bruch膜-脉络膜毛细血管,因而常伴有CNV的发生。研究显示,补体因子I(complement factor I gene,CFI)基因中的SNP rs10033900编码参与了与炎症相关的蛋白质的合成,单变量分析显示,其与高度近视性CNV显著相关($P = 0.0011$)^[23]。此外,CNV的大小决定了暗点的大小,因而严重影响视力预后^[24]。Akagi-Kurashige等^[25]研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)基因rs2010963多态性与CNV的大小显著相关,在76例近视CNV患者中证实了该关联的存在,提示rs2010963与CNV病变范围大小显著相关($P = 0.00078$)。

1.2 基因SNPs与超高度近视

1.2.1 PAX6,IGF 基因SNPs与超高度近视 Tang等^[26]研究表明,PAX6基因SNP rs644242与超高度近视[等效球镜(spherical equivalent,SE) $< -10D$]有较强的关联性($OR = 1.27, 95\% CI 1.10 \sim 1.46, P = 0.001, I^2 = 0\%$),但与低度近视无关。有研究对PAX6基因中5个与高/超高度

近视相关的 SNP 进行基因分型发现, SNP rs644242 在隐性模型人群中与超高度近视具有极高的关联性 ($OR = 2.56$); SNP rs3026393 在显性模型人群中与超高度近视具有很高的相关性 ($OR = 2.32$), 且其风险等位基因的 OR 值随屈光度数和眼轴的增长而增加^[27]。因此, PAX6 基因可能是超高度近视发展过程中重要的危险因素。另有研究表明, IGF-1 基因 SNP rs12423791 不仅与高度近视有关, 而且还与中国人超高度近视有关, 且其单倍型 rs5742629 和 rs12423791 的 GC 型也与超高度近视有关 ($P = 0.033$)^[28]。

1.2.2 其它基因 SNPs 与超高度近视 研究证实, 超高度近视患者的色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 基因 SNP rs12603825 与继发于高度近视的 CNV 有密切关系^[29]。成纤维细胞生长因子-10 (fibroblast growth factor-10, FGF-10) 可调节细胞外基质相关基因的表达, 提示 FGF-10 可能是近视易感基因。Hsi 等^[30] 研究显示, FGF-10 基因 SNP rs339501 G 等位基因与人的超高度近视相关 ($OR = 1.58$), 且在荧光素酶测定中具有更高的基因表达, 推测 FGF-10 可能参与了近视的发生发展。

2 基因 SNPs 在近视中的种族和性别差异

上述基因多态性与近视的关系都是在平衡种族、性别、年龄之后进行全基因组分析得出的结论, 但不同基因在不同种族、性别中的表达和作用并不完全一致。关于中国和日本的队列研究发现, RAS 蛋白特异性鸟嘌呤核苷酸释放因子 1 (RAS protein-specific guanine nucleotide releasing factor 1, RASGRF1) 基因 SNP rs8027411 G 等位基因的携带者具有较高的高度近视发生风险^[31], 据此推测 RASGRF1 基因在亚洲人群高度近视发展中起重要作用。Oishi 等^[32] 研究发现, RASGRF1 基因 SNP rs4778879 A 等位基因在高度近视的发展中起到保护作用。另有研究证实, 骨形态发生蛋白 3 (bone morphogenetic protein 3, BMP3) 基因 SNP rs1960445/rs4458448 的次要等位基因主要在高加索人群中引起近视, 而在日本和其它亚洲人群中则具有保护作用^[33]。RBFOX1 (RNA binding protein, fox-1 homolog 1) 基因内含子区域 SNP rs17648524 (C/G) 和 BICC1 基因 SNP rs7084402 (A/G) 与高度近视显著相关 ($P = 0.003$, $OR = 0.43$; $P = 0.037$, $OR = 1.25$), 且 rs17648524 在欧洲人群中表现出发生高度近视的风险, 但其对亚洲人种则有保护性作用, 而 rs7084402 对亚洲人具有发生高度近视的风险, 且这种关联仅在女性中发现, 而在男性中尚未发现^[34]。

3 展望

近视的发生是遗传和环境等多因素影响的结果。全基因组关联研究显示, 多个基因的多个 SNPs 与近视的发生发展密切相关, 且基因 SNPs 与近视的关系在种族、地区和性别间存在差异表达。近年来, 基因 SNPs 在近视发展中的作用越来越受到学者的重视, 也取得了相应的研究成果。迄今为止, 已鉴定出约 150 种 SNPs 与近视的发生发展密切相关。但基因 SNPs 研究还存在一些不足和缺陷, 如人群差异、连锁不平衡、假阴性以及假阳性等均可造成研究结果的不可重复性。因此, 在开展近视与基因多态性的相关性研究时需避免人群差异和连锁不平衡等问题。此外, 在基因 SNPs 干预对近视的防治作用方面目前尚无文献报道。但随着基因多态性检测技术的提高和与疾病

相关性研究的深入, 人们对近视的发病机制将有更加深入、全面的了解, 也将会鉴定出更可靠的易感性标志, 从而找到预防和治疗近视的有效方案, 为人类的健康事业做出应有的贡献。

参考文献

- Nakamura Y, Higa A, Sawaguchi S, et al. Refractive errors in an elderly rural Japanese population: The Kumejima study. *PLoS One* 2018; 13(11): e0207180
- Jonas JB, Xu L, Wei WB, et al. Myopia in China: a population-based cross-sectional, histological, and experimental study. *Lancet* 2016; 388(S1): S1-S99
- Wu JF, Bi HS, Wang SM, et al. Refractive error, visual acuity and causes of vision loss in children in Shandong, China. The Shandong Children Eye Study. *PLoS One* 2013; 8(12): e82763
- Kunceviciene E, Liutkeviciene R, Budiene B, et al. Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene with myopia. *Gene* 2019; 687: 151-155
- Tang SM, Rong SS, Young AL, et al. PAX6 gene associated with high myopia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2014; 91(4): 419-429
- Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Association of paired box 6 with high myopia in Japanese. *Mol Vis* 2012; 18: 2726-2735
- Jiang B, Yap MK, Leung KH, et al. PAX6 haplotypes are associated with high myopia in Han Chinese. *PLoS One* 2011; 6(5): e19587
- Chen KC, Hsi E, Hu CY, et al. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(6): 2732-2739
- Okui S, Meguro A, Takeuchi M, et al. Analysis of the association between the LUM rs3759223 variant and high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol* 2016; 10(10): 2157-2163
- Wang GF, Ji QS, Qi B, et al. The association of lumican polymorphisms and high myopia in a Southern Chinese population. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(10): 1516-1520
- Wang IJ, Chiang TH, Shih YF, et al. The association of single nucleotide polymorphisms in the 5'-regulatory region of the lumican gene with susceptibility to high myopia in Taiwan. *Mol Vis* 2006; 12: 852-857
- He M, Wang W, Ragoonundun D, et al. Meta-analysis of the association between lumican gene polymorphisms and susceptibility to high Myopia. *PLoS One* 2014; 9(6): e98748
- Feng YF, Zhang YL, Zha Y, et al. Association of Lumican gene polymorphism with high myopia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2013; 90(11): 1321-1326
- Guo L, Du X, Lu C, et al. Association between Insulin-Like Growth Factor 1 Gene rs12423791 or rs6214 Polymorphisms and High Myopia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129707
- Zhao JJ, Yang XQ, Li SS, et al. Association study of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with extreme high myopia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013; 49(4): 334-339
- Mak JY, Yap MK, Fung WY, et al. Association of IGF1 gene haplotypes with high myopia in Chinese adults. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(2): 209-216
- Liu X, Wang P, Qu C, et al. Genetic association study between INSULIN pathway related genes and high myopia in a Han Chinese population. *Mol Biol Rep* 2015; 42(1): 303-310
- Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The TGFβ1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia. *Mol Vis* 2006; 12: 698-703
- Rasool S, Ahmed I, Dar R, et al. Contribution of TGFβ1 codon 10 polymorphism to high myopia in an ethnic Kashmiri population from India. *Biochem Genet* 2013; 51(3-4): 323-333
- Yang X, Liu X, Peng J, et al. Evaluation of MYOC, ACAN, HGF,

and MET as candidate genes for high myopia in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18(6):446-452

21 Liu HP, Lin YJ, Lin WY, *et al.* A novel genetic variant of BMP2K contributes to high myopia. *J Clin Lab Anal* 2009; 23(6): 362-367

22 Chan NS, Teo K, Cheung CM. Epidemiology and diagnosis of myopic choroidal neovascularization in Asia. *Eye Contact Lens* 2016; 42(1): 48-55

23 Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, *et al.* Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(8): 5004-5009

24 Goto S, Sayanagi K, Ikuno Y, *et al.* Comparison of visual prognoses between natural course of simple hemorrhage and choroidal neovascularization treated with intravitreal bevacizumab in highly myopic eyes: a 1-year follow-up. *Retina* 2015; 35(3): 429-434

25 Akagi - Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4): 2349-2353

26 Tang SM, Ma L, Lu SY, *et al.* Association of the PAX6 gene with extreme myopia rather than lower grade myopias. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(4): 570-574

27 Kanemaki N, Meguro A, Yamane T, *et al.* Study of association of PAX6 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese

population. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 2005-2011

28 Wang P, Liu X, Ye Z, *et al.* Association of IGF1 and IGF1R gene polymorphisms with high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(2): 122-126

29 Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, *et al.* Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(6): 4208-4212

30 Hsi E, Chen KC, Chang WS, *et al.* A functional polymorphism at the FGF10 gene is associated with extreme myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(5): 3265-3271

31 Chen T, Shan G, Ma J, *et al.* Polymorphism in the RASGRF1 gene with high myopia: A meta-analysis. *Mol Vis* 2015; 21: 1272-1280

32 Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, *et al.* Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(12): 7492-7497

33 Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, *et al.* Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(11): 7343-7354

34 Li F, Ye Z, Zhai Y, *et al.* Evaluation of genome-wide susceptibility loci for high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(4): 330-334