

【文献综述】

顾珊珊 戎晗 张国伟 康丽华 管怀进

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)是指在人群中基因频率大于1%的单个核苷酸改变所导致的DNA序列多态性,是人类基因组中DNA序列变异及遗传多态性最常见的表现形式,它决定基因的功能单位和人群遗传变异的内在特征,作为遗传学基础受到高度重视。由于其丰富的动态性和较强的遗传稳定性,近年来被认为是继限制性片段长度多态性和微卫星

Responsible author: GUAN Huai-Jin, E-mail: guanhjeye@126.com; ORCID:0000-0002-4911-1989

- [26] FUJIMOTO H, SUMINO M, OKUYAMA E, ISHIBASHI M. Immunomodulatory constituents from an Ascomycete, *Chaetomium seminudum*[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 98-102.
- [27] KUNG AL, ZABLUDOFF SD, FRANCE DS, FREEDMAN SJ, TANNER EA, VIEIRA A, *et al*. Small molecule blockade of transcriptional coactivation of the hypoxia-inducible factor pathway[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(1): 33-43.
- [28] MARUOTTI J, SRIPATHI SR, BHARTI K, FULLER J, WAHLIN KJ, RANGANATHAN V, *et al*. Small-molecule-directed, efficient generation of retinal pigment epithelium from human pluripotent stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(35): 10950-10955.
- [29] NOORAFSHAN A, ASHKANI-ESFAHANI S. A review of therapeutic effects of curcumin[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 2032-2046.
- [30] KIM SJ, SON TG, PARK HR, PARK M, KIM MS, KIM HS, *et al*. Curcumin stimulates proliferation of embryonic neural progenitor cells and neurogenesis in the adult hippocampus [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(21): 14497-14505.
- [31] MUJOO K, NIKONOFF LE, SHARIN VG, BRYAN NS, KOTSAY, MURAD F. Curcumin induces differentiation of embryonic stem cells through possible modulation of nitric oxide-cyclic GMP pathway[J]. *Protein Cell*, 2012, 3(7): 535-544.
- [32] CHANEIAM N, CHANGTAM C, MUNGKONGDEE T, SUTHATVORAVUT U, WINICHAGOON P, VADOLAS J, *et al*. A reduced curcuminoid analog as a novel inducer of fetal hemoglobin[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(3): 379-386.
- [33] CHANG YC, CHANG WC, HUNG KH, YANG DM, CHENG YH, LIAO YW, *et al*. The generation of induced pluripotent stem cells for macular degeneration as a drug screening platform: identification of curcumin as a protective agent for retinal pigment epithelial cells against oxidative stress[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(1): 191.
- [34] 殷秋菊, 吴一湘, 于莉, 刘勋, 杨春波, 李筱荣. 姜黄素对人胚胎干细胞向视网膜色素上皮样细胞定向诱导效率的促进作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(9): 774-780.

多态性之后的全新一代遗传标记。

SNPs 作为一种较好的分子标记,已成为研究 ARC 遗传易感性的重要手段。通过对候选基因进行分析可为 ARC 的治疗提供新手段。本文拟就眼发育相关基因、DNA 修复相关基因、转录因子相关基因和其他相关基因的 SNPs 与 ARC 关系的最新研究成果作简要综述。

1 眼发育相关基因多态性

晶状体发生于表面外胚层细胞,在胚胎早期即开始了晶状体的发育^[3]。晶状体在发育过程中受到障碍可产生先天异常,发生各种类型的先天性白内障或无晶状体眼等。

1.1 晶状体蛋白 α A 人类晶状体蛋白可分为可溶性蛋白和不溶性蛋白,可溶性蛋白又分为三型: α 、 β 和 γ ,其对维持晶状体的透明性起着重要作用,它们是钙结合蛋白,具有代谢和调节功能。Crystallins 与晶状体的发育有关,其中晶状体蛋白 α A (alpha-crystallin A chain,CRYAA) 基因位于 21 号染色体长臂(q22.3)上。CRYAA 由 A、B 亚单位组成,是一种分子伴侣,属于小热休克蛋白家族,具有蛋白激酶活性并参与细胞内构架的形成,且只存在于晶状体中^[4]。研究发现 CRYAA 除了维持晶状体结构和对光的折射作用外,还具有抑制其他晶状体蛋白凝聚的作用^[5]。CRYAA 基因的缺陷会导致常染色体显性白内障的发生^[6]。BHAGYALAXMI 等^[7]对印度人群(包括 455 例 ARC 患者和 144 名健康对照)进行病例对照研究,通过单链构象多态性分析和卡方检验方法发现 CRYAA 基因外显子 1 的第六位碱基 G>A 突变与 ARC 易感性相关,其中 GA 杂合子对于 ARC 发生的风险是 GG 和 AA 纯和子的 1.81 倍,特别是在皮质性白内障和核性白内障中,GA 型对 ARC 发生风险分别是 GG 与 AA 型的 2.0 倍和 2.5 倍;而 GG 型使混合性白内障($OR = 4.75$;95% CI : 1.76 ~ 12.8; $P < 0.01$)、AA 型使后囊下性白内障($OR = 4.27$;95% CI : 1.10 ~ 16.5; $P < 0.05$)发生风险增高。但是该试验病例和对照数量相差大,尚不足以下结论,且 G>A 突变引起 ARC 的具体作用方式还需进一步研究。

1.2 δ -连环蛋白 2 δ -连环蛋白 2(catenin delta-2, CTNND2)编码一种具有黏附功能的胶粘连相关蛋白,参与认知和记忆的形成,且与大脑和眼的发育及肿瘤的形成有关^[8]。其通过调控黏附分子对维持视网膜形态和视网膜细胞黏附功能发挥至关重要的作用^[9]。研究发现 CTNND2 的 SNPs 与病理性近视的发生相关^[10]。JUN 等^[11]对弗雷明汉眼病研究所的经眼部检查后近 10 a 里有大脑磁共振成像信息以及全基因组相关分析数据的 1249 名成员其白内障分型与年龄相关磁共振成像特性的共遗传性进行了评估,结果提示 CTNND2-SNP rs17183619 与皮质性白

内障的发生相关($P = 1.1 \times 10^{-4}$),且 CC 和颞角体积(temporal horn volume,THV)共遗传更具有统计学意义($P = 1.3 \times 10^{-7}$),同时 rs17183619 与 APP-rs2096488 对皮质性白内障的发生产生协同作用($P = 0.0015$),与 CC-THV 也具有统计学相关($P = 0.038$)。研究还显示 rs17183619 的 G 等位基因与 CC 和 THV 的降低有关,该突变导致第 810 位点甘氨酸被精氨酸替代,从而使 CTNND2 编码的蛋白质功能发生改变。

1.3 Tudor 结构蛋白 7 真核细胞细胞浆中的 RNA 颗粒参与基因转录后调节,是控制 mRNA 降解、稳定和亚细胞定位的细胞浆成分,在基因表达调控中起着十分重要的作用^[12]。Tudor 结构蛋白 7(Tudor domain containing protein 7,TDRD7)基因编码 RNA 颗粒的一部分,在哺乳动物晶状体中高表达,对晶状体发育起重要作用,其参与晶状体透明性的维持。有研究显示 TDRD7 基因突变与白内障的发生相关^[13]。ZHENG 等^[14]以重庆 218 例 ARC 患者和 271 例健康对照为研究对象,运用 SNaPshot_Multiplex Kit 对 TDRD7 基因的五个 SNPs 位点与 ARC 的易感性进行分析,结果显示 rs10981985 的 GA + AA 基因型(显性遗传模型)与 ARC 的发生具有统计学相关($P = 0.002$,Bonferroni 校正后的 $P_c = 0.03$, $OR = 0.561$,95% CI : 0.388 ~ 0.809),其中 rs10981985 的 A 等位基因在 ARC 组低于对照组($P = 0.002$, $P_c = 0.03$, $OR = 0.619$,95% CI : 0.455 ~ 0.841)。该研究表明 rs10981985 G→A 对中国人群皮质性白内障的发生起保护作用,该 SNP 位点可能可以作为 ARC 诊断的生物标记并可以作为未来治疗的靶点。此外 rs1462091、rs11793735、rs2045732、rs1462089 在 ARC 病例和对照组之间没有统计学差异。

2 DNA 修复相关基因多态性

DNA 修复能力是维持基因组稳定和细胞功能正常的中心环节。目前与 ARC 相关的 DNA 修复基因 SNPs 的研究主要集中在碱基切除修复(base excision repair,BER)、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)和双链断裂修复(double strand break repair,DSBR)途径。

2.1 X 射线交叉互补修复基因 1 与着色性干皮病
基因 D X 射线交叉互补修复基因 1(X-ray repair cross complementing 1,XRCC1)是第一个分离到的影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物基因,位于人类 19 号染色体长臂区(19q13.2-19q13.3),包含 17 个外显子^[15-16],其编码的 XRCC1 蛋白为脚手架蛋白,参与因电离辐射和氧化损伤引起的碱基切除修复和单链断裂修复^[17]。若 XRCC1 基因发生突变,则可能改变基因功能,影响个体对疾病的易感性。在主要报道的与 ARC 相关的 XRCC1 单核苷酸多态位于第 10 外显子中,为 G28152A,导致相应氨基酸

残基的改变(Arg399Gln),这种变异可能影响 XRCC1 蛋白的活性。

着色性干皮病基因 D(xeroderma pigmentosum group D,XPD)位于第 19 号染色体,是 NER 途径的关键基因,编码由 761 个氨基酸组成的蛋白质,具有解螺旋酶的功能,可以对损伤的 DNA 片段进行解螺旋,参与核苷酸的剪切修复和基础转录。目前在 XPD 基因 SNPs 与疾病易感性关联研究中,以多态位点 Lys751Gln 研究最多,Lys751Gln(A→C)位于外显子 23 上,该基因突变型与 DNA 修复能力减弱密切相关^[18]。

LIU 等^[19]对中华知网、荷兰医学文摘以及 Med-line 数据库检索出与 ARC 发生风险相关的 XRCC1 Arg399Gln 和 XPD Lys751Gln 的文献(总共 1518 例白内障病例及 1437 例相应对照),对结果通过 meta 分析发现 XRCC1 Arg399Gln 与白内障发生的风险相关(隐性模型: $OR=0.79,95\% CI:0.67\sim0.93$;显性模型: $OR=0.84,95\% CI:0.64\sim1.11$;相加模型: $OR=0.82,95\% CI:0.72\sim0.92$),而 XPD Lys751Gln 与白内障发生风险没有统计学相关($OR=1.10,95\% CI:0.82\sim1.47$)。但是该研究没能对 XRCC1 Arg399Gln 和 XPD Lys751Gln 与各型白内障的发生间进行进一步分析。

ZHENG 等^[20]对美国科技信息所数据库、PubMed 等检索与 ARC 发生风险相关的 XRCC1 的 Arg399Gln(共计 1300 例病例、1222 例对照)、XPD 的 Lys751Gln(共 1092 例病例、1061 例对照)文献结果进行荟萃分析,结果整体人群分析提示,Arg399Gln(G/A)的 A 等位基因增加了 ARC 的发生风险($OR=1.16,95\% CI:1.03\sim1.31,P=0.015$)。亚群分析表明在亚洲人群 A 等位基因与 ARC 的发生具有统计学相关($OR=1.23,95\% CI:1.07\sim1.41,P=0.003$),但在高加索人群中没有这种统计学相关($OR=0.94,95\% CI:0.73\sim1.22,P=0.660$)。与 GG 基因型相比,GA 基因型与亚洲人群 ARC 的发生风险相关($OR=1.32,95\% CI:1.08\sim1.61,P=0.006$),但与高加索人群不相关($OR=0.58,95\% CI:0.27\sim1.26,P=0.171$)。对 XPD Lys751Gln(A/C)与 ARC 的联系,在不分组的情况下,CC 基因型与降低 ARC 的风险相关,亚组分析提示与 AA 基因型相比,CC 基因型对降低高加索人群的 ARC 风险具有统计学相关($OR=0.41,95\% CI:0.24\sim0.73,P=0.002$),而与亚洲人群 ARC 的发生风险不相关($OR=1.06,95\% CI:0.51\sim2.19,P=0.877$)。目前在亚洲人群和高加索人群间研究结果较不一致,尚需多种族、大样本的研究进行进一步探讨。

2.2 WRN(Werner)和 BLM(Bloom)基因

有研究发现 RecQ 解旋酶在 DNA 复制、重组、修复以及维持端粒和基因组稳定性方面发挥着重要的作用^[21]。WRN 和 BLM 是 DSB 途径的关键酶^[22],属于 RecQ

DNA 解螺旋酶家族,能催化 ATP 依赖性的双链 DNA 解螺旋,对损伤片段的 DNA 进行修复^[23],通过阻止不完全匹配 DNA 序列双链的形成来帮助维持基因组的稳定^[24]。WRN 基因突变导致的维尔纳综合征又名白内障-硬皮病-早老综合征,患者通常表现出提早衰老,以青少年脱发、白发、皮肤硬化、骨质疏松、动脉硬化、II 型糖尿病和性腺发育不全等为主要特征。本病合并恶性肿瘤的机会较多,且多在 20 岁就患有白内障^[25-26]。Bloom 综合征即“面部红斑侏儒综合征”,为 BLM 基因突变引起的常染色体隐性遗传疾病,临床特点为发育不良、对光敏感、面部微血管扩张性红斑、免疫功能低下、对肿瘤易感等^[27]。

SU 等^[28]对江苏眼病流行病学研究人群中 789 个 ARC 患者以及 531 个对照的四种 DNA 修复基因(包括 BLM,WRN,ERCC6 和 OGG1)的 18 个 SNP 位点进行基因分型,并探讨其与 ARC 的关系。研究显示 WRN-rs11574311 与皮质性、混合性 ARC 具有统计学相关($P_{皮质性}=0.001,OR=1.68;P_{混合性}<0.0001,OR=2.08$),其中 C 等位基因为风险基因。WRN-rs2725383 位点基因多态性与混合性 ARC 相关($P=0.003,OR=0.60$),对照组等位基因 C 的比例明显低于 ARC 组。经邦费罗尼校正后,这种统计学差异仍存在,其他各位点与 ARC 以及各亚型 ARC 均失去统计学联系。但该试验只探索了 ARC 与四种 DNA 修复基因 SNPs 的相关性,对与其他修复基因的关系值得进一步开展研究。

JIANG 等^[29]以江苏眼病流行病学研究人群中 504 名 ARC 病例和 244 名健康对照为研究对象,评估 WRN 的 SNPs 位点 rs1346044、rs1801195、rs2230009、rs3087414 和 HOGG1 的 SNPs 位点 rs1052133 与 ARC 的关系。结果显示 WRN 基因的 rs1346044 与 ARC 的发生相关,进一步分析表明 rs1346044 与皮质性白内障的发生具有统计学相关($OR=0.51,95\% CI:0.33\sim0.80,P<0.01$),其中 C 等位基因对于 ARC 的发生起保护作用,而与核性、后囊下性、混合性 ARC 的发生无关。研究显示 rs1346044 的 C→T 导致 WRN 基因编码的第 1367 位氨基酸位点的半胱氨酸突变为精氨酸,从而使中国汉族人群皮质性白内障的易感性增加。然而以色列的一项包含 81 例 ARC 患者的研究^[30],通过 PCR 和直接测序并用 SPSS 进行统计,分析了 C1367T(rs1346044)与 ARC 的关系,结果发现 67% ARC 患者为 TT 型,33% 为 TC 型,这与正常人群间没有差异。因此认为 WRN C1367T(rs1346044)与以色列人群 ARC 不相关。这种结果差异可能是由于该试验纳入病例数量少且没有对各型进一步分析有关,也可能与不同遗传背景有关。因此笔者认为该 SNP 与 ARC 易感性的关系尚需探讨。

3 与转录因子相关基因的 SNPs

真核生物基因表达是一个复杂而有序的过程

程,受到精密的调节,其中发生在转录水平的调节是基因调控的重要环节。转录因子是一系列能特异性识别、结合 DNA 序列的蛋白质,通过与控制转录区结合促进或者抑制 DNA 上的遗传信息向 RNA 的转录,从而在基因表达调控过程中发挥重要作用。

3.1 核因子红细胞 2 相关因子 2 基因 核因子红细胞 2 相关因子 2 基因(nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, NFE2L2)基因编码的蛋白质 Nrf2 是一种转录因子,调节细胞内众多抗氧化蛋白的表达。Nrf2 与它的细胞质接头蛋白 KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1)是细胞抗氧化还原反应的中枢调节者。Nrf2 通过与抗氧化反应元件(ARE)相互作用,诱导编码抗氧化蛋白和 II 相解毒酶的表达,在调节细胞的氧化损伤和异物应激过程中发挥重要生理功能。Nrf2-KEAP1/ARE 通路在维持细胞氧化-抗氧化平衡、抗肿瘤、抗凋亡、抗炎症等方面具有广泛的细胞防御保护作用^[31]。近些年研究发现氧化应激与多种眼科疾病的病理过程相关,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变^[32-33]。OTTER 等^[34]对高加索人群中 489 例 ARC 患者(包括 153 例皮质性、115 例后囊下性、75 例核性、146 例混合性)和 182 例健康对照进行病例对照研究,通过基因型分析发现 NFE2L2 和 KEAP1 的 SNPs 与 ARC 发生风险不相关。然而单体型关联分析发现 NFE2L2 基因的五个连续标签 SNP-rs7557529、rs2886161、rs1806649、rs2001350 和 rs10183914,其每一个 GAAA 单体型等位基因与后囊下性白内障手术时间提前 4 a 有关($P=0.019$)。对 NFE2L2 进行全基因组关联分析发现,单体型等位基因 GAAGAGGC 与皮质性白内障手术推迟 4 a 有统计学相关($P=0.009$),但是该试验并没有发现 NFE2L2 基因同其他型 ARC 进程的相关性。

3.2 锌指蛋白基因 真核生物中的许多蛋白质分子包含手指状结构域的锌指结构区,这类蛋白称为锌指蛋白,是一类重要的转录因子,在真核生物中广泛表达,其可以结合 DNA 和 RNA,还能与 DNA-RNA 杂交双链分子以及其他锌指蛋白或自身结合,在转录和翻译水平上调节基因的表达^[35]。锌指蛋白参与细胞的增殖、分化和凋亡等多种重要生命过程,并与多种疾病的发生相关^[36]。PENDERGRASS 等^[37]对 2580 例白内障患者和 1367 例对照进行病例对照研究,运用 Biofilter 1.0 探索基因与基因、PhenX Toolkit 探索基因与环境相互作用与白内障发生间的联系,结果发现在 19 号染色体,接近锌指蛋白基因 471 和 ZFP28 基因的 SNP-rs2058131 与每天吸烟至少持续 0.5 a 产生协同作用,与 ARC 的发生有统计学联系($P=2.72 \times 10^{-7}$)。EGF 基因编码的表皮生长因子是体内一种重要的细胞因子,可以促进多种细胞的增殖和分化,该基因调节异常与肿瘤的增殖、迁移有关。该实验同时研究提示 EGF-rs2298999 与

表皮生长因子受体-rs17172446 相互作用使白内障发生风险显著增高($P=3.37 \times 10^{-6}$)。但该研究没有进一步做隐性和显性模型方面的分析,尚需进一步研究探讨。

4 其他 SNP

4.1 驱动蛋白轻链 1 基因 驱动蛋白(kinesin)是由两条重链和两条轻链组成的四聚体,是一类以微管为轨道的动力蛋白^[38]。驱动蛋白的一端具有两个运动单元,使其能够沿着微管“行走”,另一端附载着货物在细胞内运输^[39],它能把水解 ATP 产生的能量转化为机械能,因此为一系列的运输过程提供动力,参与许多重要的生物学活动^[40]。驱动蛋白在未折叠状态能快速行进,且对微管亲和力也高。由于蛋白质折叠异常而造成分子聚集甚至沉淀或不能正常运转到位会引起阿尔茨海默病、囊性纤维病变、家族性高胆固醇症、家族性淀粉样蛋白症、某些肿瘤、白内障等^[41]。驱动蛋白轻链 1 基因(kinesin light chain 1, KLC1)编码驱动蛋白轻链,作为调节分子,对于细胞内运输至关重要。OTTER 等^[42]对高加索人群开展一项病例对照研究(包含 495 个 ARC 患者和 183 例健康对照),运用 TaqMan 技术进行基因分型,发现 KLC1 基因的 SNPs-rs8007903 和 rs8702 与白内障发生的发生风险相关。其中 rs8007903 的 A 等位基因增加白内障发生的风险($OR=1.7, 95\% CI: 1.2 \sim 2.3, P=6.6 \times 10^{-3}$),而 rs8702 的 C 等位基因对 ARC 的发生起保护作用($OR=0.6, 95\% CI: 0.5 \sim 0.9, P=6.29 \times 10^{-3}$),这与 ANDERSSON 等^[43]发现的 rs8702 与 ARC 的发生相关相一致。笔者分析认为这可能与突变引起的折叠状态改变有关。此外该实验研究发现 rs2403205、rs4900590、rs3212102、rs3212079 与 ARC 发生风险不相关。

4.2 溶质载体家族 16 成员 12 基因 溶质载体家族 16 成员 12(solute carrier family 16 member 12, SLC16A12)基因编码单羧酸盐转运家族成员——溶质转运体 MCT12,在单羧酸转运过程中起重要作用^[44]。有研究显示 MCT12 在小鼠晶状体中有表达,SLC16A12 的突变与常染色体显性遗传性幼年白内障及小角膜、肾性糖尿病的发生有关^[45]。瑞士的一项病例对照研究(包含 134 名幼年型白内障、350 名老年性白内障以及 190 名对照)^[46],通过对 SLC16A12 基因所有外显子区及其与内含子的连接区进行 DNA 测序和荧光素酶报告分析,发现在 5' UTR 区的一个 SNP-rs3740030(c. 42T/G)与瑞士人群 ARC 发生相关($P=0.006$),其中 G 等位基因在 ARC 组明显高于对照组($OR=2.2; CI: 1.23 \sim 4.30$),提示 G 等位基因是 ARC 发生的风险因素, T 等位基因对 ARC 的发生起保护作用。而该 SNP 位点与幼年型白内障的发生没有统计学相关。但 SLC16A12 基因编码的 MCT12 蛋白特性和功能还不

明确,且该研究只探索了 SLC16A12 与 ARC 易感性的关系,不能排除其他相关易感基因分子通路的可能性。

4.3 波形蛋白基因 波形蛋白基因(vimentin, VIM)基因编码的波形蛋白是一种 III 型中间纤维,是中间丝中的一种蛋白质,主要表达于间充质组织,其参与细胞骨架的形成,能维持细胞形态及细胞质的完整性,与细胞信号转导密切相关,在细胞凋亡、血管及神经再生和肿瘤细胞分化、黏附、浸润和转移过程中发挥重要作用^[47-48]。VIM 在晶状体和视网膜中也有表达,有研究显示 VIM 基因突变可导致遗传性显性白内障^[49],ARC 的发生与波形蛋白的表达量改变也有关^[50]。王慧等^[51]对苏州的 138 例皮质性 ARC 患者及 133 例健康对照进行病例对照研究,对 VIM 基因进行 PCR 测序发现六种 SNPs,其中 5' UTR 区的 SNPs 有三种,等位基因频率在 ARC 组与对照组间差异有统计学意义的为:rs3758410 (g. 17271400G > C) ($P = 0.0001$, $OR = 2.208$) 和 g. 17271110G > C ($P = 0.04$, $OR = 1.591$),未发现 g. 17270912A > G 与 ARC 发生相关($P > 0.05$)。单倍型分析发现 g. 17270912G 和 g. 17271110C-22G 的单倍型与皮质性 ARC 呈强相关($P = 0.008$, $OR = 8.185$)。启动子区发现三种 SNPs,分别是 rs17140300 (g. 17269762A > G)、g. 17268954C > G 和 g. 17268834T > C,这三种 SNPs 与皮质性 ARC 间没有统计学相关($P > 0.05$)。此外 Vimentin 基因全部外显子序列中并未发现突变或是 SNPs,因此认为中国汉族人群皮质性 ARC 的发病与 VIM 基因外显子无关。但由于该试验为单中心研究,且选取样本量少,不足以得出结论,尚需多中心、大样本研究的证实。

5 前景与展望

ARC 的病因复杂,目前普遍认为研究基因多态性有可能揭示 ARC 的本质。已有研究证明 SNPs 作为新一代的分子标志,在 ARC 的发病机制方面发挥了重要作用,通过对患者基因 SNPs 与 ARC 关系的深入研究,将有助于在分子水平阐明 ARC 的发生。

ARC 的发生并非单一分子事件,只有当多种基因协同作用,方可增加 ARC 发生的危险。遗传因素是 ARC 发病的危险因素之一,若加强基因与环境因素相互作用的研究,将更有助于增加对 ARC 的认识,在基因组水平为疾病的预防及治疗提供新的治疗靶点,从而最大程度地提高患者的生活质量。

因此,我们相信 SNPs 及其相关技术在 ARC 研究领域将会有更好的前景。尽管 SNPs 在分析 ARC 的发病机制方面取得了一些成就,但是人类 30 亿碱基中约有数百万个 SNPs 位点,寻找与 ARC 相关的所有 SNPs 位点并非一项容易的工作。因此,在众多的基因 SNPs 位点中选择哪些位点进行研究,将成为众多医学研究工作者共同为之努力的方向。相信随

着新型高效的技术在 ARC 研究领域的广泛应用,将极大地推进 SNPs 与 ARC 相关性的研究。

参考文献

- [1] 管怀进. 眼保健与防盲治盲[M]//管怀进. 眼科学(第2版). 北京: 科学出版社, 2013: 319.
- [2] IYENGAR SK, KLEIN BE, KLEIN R, JUN G, SCHICK JH, MILLARD C, et al. Identification of a major locus for age-related cortical cataract on chromosome 6p12-q12 in the Beaver Dam Eye Study[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(40): 14485-14490.
- [3] 管怀进. 眼的胚胎发育[M]//管怀进. 眼科学(第2版). 北京: 科学出版社, 2013: 33.
- [4] BANERJEE PR, PANDE A, SHEKHTMAN A, PANDE J. Molecular mechanism of the chaperone function of mini-alpha-crystallin, a 19-residue peptide of human alpha-crystallin[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(2): 505-515.
- [5] 杨丽英, 黄秀榕, 祁明信, 胡俊. 晶状体蛋白质与蛋白质组学的研究进展[J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(5): 69-72.
- [6] RAMKUMAR S, FUJII N, FUJII N, THANKAPPAN B, SAKAUE H, INGU K, et al. Comparison of effect of gamma ray irradiation on wild-type and N-terminal mutants of alphaA-crystallin[J]. *Mol Vis*, 2014, 20(7): 1002-1016.
- [7] BHAGYALAXMI SG, PADMA T, REDDY GB, REDDY KR. Association of G > A transition in exon-1 of alpha crystallin gene in age-related cataracts[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2010, 3(1): 7-12.
- [8] DUPARC RH, BOUTEMMINE D, CHAMPAGNE MP, TETREAU LT N, BERNIER G. Pax6 is required for delta-catenin/neurojugin expression during retinal, cerebellar and cortical development in mice[J]. *Dev Biol*, 2006, 300(2): 647-655.
- [9] PAFFENHOLZ R, KUHN C, GRUND C, STEHR S, FRANKE WW. The arm-repeat protein NPRAP (neurojugin) is a constituent of the plaques of the outer limiting zone in the retina, defining a novel type of adhering junction[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 250(2): 452-464.
- [10] YU Z, ZHOU J, CHEN X, ZHOU X, SUN X, CHU R. Polymorphisms in the CTNND2 gene and 11q24.1 genomic region are associated with pathological myopia in a Chinese population[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(2): 123-129.
- [11] JUN G, MONCASTER JA, KOUTRAS C, SESHADRI S, BUROS J, MCKEE AC, et al. delta-Catenin is genetically and biologically associated with cortical cataract and future Alzheimer-related structural and functional brain changes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43728.
- [12] ANDERSON P, KEDERSHA N. RNA granules: post-transcriptional and epigenetic modulators of gene expression[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(6): 430-436.
- [13] LACHKE SA, ALKURAYA FS, KNEELAND SC, OHN T, ABOUKHALIL A, HOWELL GR, et al. Mutations in the RNA granule component TDRD7 cause cataract and glaucoma[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1571-1576.
- [14] ZHENG C, WU M, HE CY, AN XJ, SUN M, CHEN CL, et al. RNA granule component TDRD7 gene polymorphisms in a Han Chinese population with age-related cataract[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(1): 153-163.
- [15] CAPPELLI E, TAYLOR R, CEVASCO M, ABBONDANDOLO A, CALDECOTT K, FROSINA G. Involvement of XRCC1 and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(38): 23970-23975.
- [16] THOMPSON LH, BACHINSKI LL, STALLINGS RL, DOLF G, WEBER CA, WESTERVELD A, et al. Complementation of repair gene mutations on the hemizygous chromosome 9 in CHO: a third repair gene on human chromosome 19[J]. *Genomics*, 1989, 5(4): 670-679.
- [17] KUBOTA Y, NASH RA, KLUNGLAND A, SCHAR P, BARNES DE, LINDAHL T. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein[J]. *EMBO J*, 1996, 15(23): 6662-6670.
- [18] SPITZ MR, WU X, WANG Y, WANG LE, SHETE S, AMOS CI, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(4): 1354-1357.

- [19] LIU XC, LIU XF, HU ZD, LI ZH. Polymorphisms of DNA Repair genes XPD (Lys751Gln) and XRCC1 (Arg399Gln), and the risk of age-related cataract: A meta-analysis [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40 (7) : 676-682.
- [20] ZHENG LR, MA JJ, ZHOU DX, AN LF, ZHANG YQ. Association between DNA repair genes (XPD and XRCC1) polymorphisms and susceptibility to age-related cataract (ARC): a meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (8) : 1259-1266.
- [21] 章诺贝, 张吉翔. 解螺旋酶 RecQ 家族的研究进展 [J]. *生命科学*, 2007, 19 (2) : 203-207.
- [22] FRANK B, HOFFMEISTER M, KLOPP N, ILLIG T, CHANG-CLAUDE J, BRENNER H. Colorectal cancer and polymorphisms in DNA repair genes WRN, RMI1 and BLM [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31 (3) : 442-445.
- [23] MAO FJ, SIDOROVA JM, LAUPER JM, EMOND MJ, MONNAT RJ. The human WRN and BLM RecQ helicases differentially regulate cell proliferation and survival after chemotherapeutic DNA damage [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (16) : 6548-6555.
- [24] SINGH DK, AHN B, BOHR VA. Roles of RECQ helicases in recombination based DNA repair, genomic stability and aging [J]. *Biogerontology*, 2009, 10 (3) : 235-252.
- [25] EPSTEIN CJ, MARTIN GM, SCHULTZ AL, MOTULSKY AG. Werner's syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process [J]. *Medicine*, 1966, 45 (3) : 177-221.
- [26] GOTO M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing [J]. *Mech Ageing Dev*, 1997, 98 (3) : 239-254.
- [27] KANEKO H, FUKAO T, KONDO N. The function of RecQ helicase gene family (especially BLM) in DNA recombination and joining [J]. *Adv Biophys*, 2004, 38 (Complete) : 45-64.
- [28] SU S, YAO Y, ZHU R, LIANG C, JIANG S, HU N, et al. The associations between single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes, DNA damage, and age-related cataract: Jiangsu Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (2) : 1201-1207.
- [29] JIANG S, HU N, ZHOU J, ZHANG J, GAO R, HU J, et al. Polymorphisms of the WRN gene and DNA damage of peripheral lymphocytes in age-related cataract in a Han Chinese population [J]. *Age*, 2013, 35 (6) : 2435-2444.
- [30] EHRENBORG M, DRATVIMAN-STOROBINSKY O, AVRAHAM-LUBIN BR, GOLDENBERG-COHEN N. Lack of association of the WRN C1367T polymorphism with senile cataract in the Israeli population [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 (8) : 1771-1775.
- [31] 李煌元, 石年. Keap1-Nrf2/ARE 通路在分子毒理学中的研究进展 [J]. *国外医学 (卫生学分册)*, 2006, 33 (3) : 129-135.
- [32] SACHDEVA MM, CANO M, HANDA JT. Nrf2 signaling is impaired in the aging RPE given an oxidative insult [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 119 (2) : 111-114.
- [33] 赵玉霞, 姚进. Nrf2/Keap1/ARE 信号通路与眼科疾病 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34 (11) : 1097-1100.
- [34] OTTER M, LANDGREN S, NILSSON S, ZETTERBERG M, CELOJEVIC D, BERGSTROM P, et al. Nrf2-encoding NFE2L2 haplotypes influence disease progression but not risk in Alzheimer's disease and age-related cataract [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131 (2) : 105-110.
- [35] 赵楠, 赵飞, 李玉花. 锌指蛋白结构及功能研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2009, 20 (1) : 131-134.
- [36] 李晓波, 张俊武. 真核生物中锌指蛋白的结构与功能 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 13 (3) : 206-211.
- [37] PENDERGRASS SA, VERMA SS, HOLZINGER ER, MOORE CB, WALLACE J, DUDEK SM, et al. Next-generation analysis of cataracts: determining knowledge driven gene-gene interactions using Biofilter, and gene-environment interactions using the PhenX Toolkit [J]. *Pac Symp Biocomput*, 2013, 36 (1) : 147-158.
- [38] 吕刚, 纪青, 展永, 卓益忠. 驱动蛋白及其研究进展 [J]. *现代物理知识*, 2002, 16 (5) : 16-20.
- [39] SCHOLEY JE, NITHIANANTHAM S, SCHOLEY JM, AL-BASAM J. Structural basis for the assembly of the mitotic motor Kinesin-5 into bipolar tetramers [J]. *Elife*, 2014, 3 (8) : e02217.
- [40] 潘章. 驱动蛋白的结构及运动机制研究进展 [J]. *科技信息*, 2009, (5) : 444.
- [41] 刘玲玉. 蛋白折叠的研究进展 [J]. *内蒙古农业科技*, 2003, (22) : 50-54.
- [42] OTTER M, LANDGREN S, NILSSON S, LUNDVALL C, MINTHON L, BOGDANOVIC N, et al. Kinesin light chain 1 gene haplotypes in three conformational diseases [J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12 (3) : 229-236.
- [43] ANDERSSON ME, ZETTERBERG M, TASA G, SEIBT-PALMER M, JURONEN E, TEESALU P, et al. Variability in the kinesin light chain 1 gene may influence risk of age-related cataract [J]. *Mol Vis*, 2007, 13 (5) : 993-996.
- [44] HALESTRAP AP, MEREDITH D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447 (5) : 619-628.
- [45] KLOECKENER-GRUISSEM B, VANDEKERCKHOVE K, NURNBERG G, NEIDHARDT J, ZEITZ C, NURNBERG P, et al. Mutation of solute carrier SLC16A12 associates with a syndrome combining juvenile cataract with microcornea and renal glucosuria [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82 (3) : 772-779.
- [46] ZUERCHER J, NEIDHARDT J, MAGYAR I, LABS S, MOORE AT, TANNER FC, et al. Alterations of the 5' untranslated region of SLC16A12 lead to age-related cataract [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (7) : 3354-3361.
- [47] DAVE JM, BAYLESS KJ. Vimentin as an integral regulator of cell adhesion and endothelial sprouting [J]. *Microcirculation*, 2014, 21 (4) : 333-344.
- [48] IVASKA J, PALLARI HM, NEVO J, ERIKSSON JE. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313 (10) : 2050-2062.
- [49] MULLER M, BHATTACHARYA SS, MOORE T, PRESCOTT Q, WEDIG T, HERRMANN H, et al. Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (6) : 1052-1057.
- [50] 徐国兴, 王婷婷. 波形蛋白在老年性白内障晶状体上皮细胞中的表达及其意义 [J]. *眼视光学杂志*, 2002, 4 (4) : 215-216, 221.
- [51] 王慧. 年龄相关性皮质性白内障波形蛋白基因外显子和启动子的研究 [D]. 苏州大学, 2011.