

# 圆锥角膜的遗传模式研究

殷姗姗<sup>1</sup>, 徐丽妍<sup>1</sup>, 杨凯丽<sup>1</sup>, 朱梦<sup>1</sup>, 王晴<sup>2</sup>, 常安琪<sup>2</sup>, 王一凡<sup>1</sup>, 袁艺<sup>1</sup>, 任胜卫<sup>1</sup>

引用: 殷姗姗, 徐丽妍, 杨凯丽, 等. 圆锥角膜的遗传模式研究. 国际眼科杂志 2023; 23(10): 1737-1740

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (No.222300420536); 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目 (No.SBGJ202002028); 河南省中青年卫生健康科技创新杰出青年人才培养项目 (No.YXKC2020023); 河南省立眼科医院基础研究重点专项 (No.20JCZD003)

作者单位: <sup>1</sup>(450003) 中国河南省郑州市, 郑州大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院; <sup>2</sup>(450003) 中国河南省郑州市, 河南大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院

作者简介: 殷姗姗, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、圆锥角膜。

通讯作者: 任胜卫, 博士, 副主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜及眼表疾病. shengweiren1984@163.com

收稿日期: 2023-05-23 修回日期: 2023-08-18

## 摘要

目的: 探讨遗传因素在圆锥角膜发病中的作用及圆锥角膜的遗传模式。

方法: 采用遗传流行病学方法对 2020-07/2023-04 就诊于河南省立眼科医院的圆锥角膜患者 100 例的一级亲属 280 例的患病情况进行调查, 采用 Falconer 回归法进行遗传度的估算, 采用 Penrose 法进行一般遗传模式估计, 采用 Falconer 公式、Edwards 近似公式及江三多阈值模型推导公式进行遗传模式的确认。

结果: 纳入的圆锥角膜患者一级亲属中患有圆锥角膜者 16 例 (5.714%), 圆锥角膜遗传度为  $(86.100 \pm 7.400)\%$ 。Penrose 法计算得出同胞患病率 (S)/一般人群患病率 (q) 为 35.348, 接近  $1/(q)^{1/2}$ , 提示圆锥角膜符合多基因遗传模式。Falconer 公式、Edwards 近似公式及江三多阈值模型推导公式计算圆锥角膜患者一级亲属预期患病率分别为 5.900%、7.714%、5.700%, 与圆锥角膜患者一级亲属实际患病率 (5.714%) 均无显著差异, 提示圆锥角膜为多基因遗传病。

结论: 遗传因素在圆锥角膜的发病中占有重要作用, 圆锥角膜是一种多基因遗传病。

关键词: 圆锥角膜; 遗传模式; 多基因遗传病; 遗传流行病学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.25

## Research on genetic model of keratoconus

Shan-Shan Yin<sup>1</sup>, Li-Yan Xu<sup>1</sup>, Kai-Li Yang<sup>1</sup>, Meng Zhu<sup>1</sup>, Qing Wang<sup>2</sup>, An-Qi Chang<sup>2</sup>, Yi-Fan Wang<sup>1</sup>, Yi Yuan<sup>1</sup>, Sheng-Wei Ren<sup>1</sup>

Foundation items: Natural Science Foundation of Henan Province (No.222300420536); Henan Provincial Medical Science Building

Key Program (No.SBGJ202002028); Henan Young Health Science and Technology Innovation Outstanding Program (No.YXKC2020023); Special Program for Basic Research of Henan Eye Hospital (No.20JCZD003)

<sup>1</sup>People's Hospital of Zhengzhou University; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; <sup>2</sup>Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Correspondence to: Sheng - Wei Ren. People's Hospital of Zhengzhou University; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. shengweiren1984@163.com

Received: 2023-05-23 Accepted: 2023-08-18

## Abstract

• AIM: To explore the effect of genetic factors on the pathogenesis of keratoconus and its genetic model.

• METHODS: Genetic epidemiological methods were used to investigate the prevalence of keratoconus in 280 first-degree relatives of 100 patients with keratoconus who attended Henan Eye Hospital between July 2020 and April 2023. The heritability was estimated by Falconer regression method. The general genetic model was calculated using Penrose method, and the genetic model was confirmed by Falconer formula, Edwards approximation formula and the projection formula of San-Duo Jiang's threshold model theory.

• RESULTS: The results showed that there were 16 (5.714%) first-degree relatives of keratoconus probands suffering from keratoconus, and the heritability of keratoconus was  $(86.100 \pm 7.400)\%$ . The S/q score calculated by the Penrose method was 35.348, which was near to  $1/(q)^{1/2}$ , suggesting that the genetic model of keratoconus might be polygenic inheritance. The expected prevalence in first-degree relatives of keratoconus patients by Falconer formula, Edwards approximation formula and the projection formula of San-Duo Jiang's threshold model theory were 5.900%, 7.714% and 5.700%, respectively, which showed no significant differences from the actual prevalence (5.714%), suggesting that keratoconus was a polygenetic disease.

• CONCLUSION: Genetic factors might play an important role in the pathogenesis of keratoconus, and keratoconus is a polygenetic disease.

• KEYWORDS: keratoconus; genetic model; polygenetic disease; genetic epidemiology

Citation: Yin SS, Xu LY, Yang KL, et al. Research on genetic model of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(10): 1737-1740

## 0 引言

圆锥角膜(keratoconus)是一种以角膜扩张、中央区角膜基质变薄、呈圆锥形突起及高度不规则近视散光为特征的致盲性眼病<sup>[1-3]</sup>。该病通常在青春期发病<sup>[4]</sup>,全球患病率为0.138‰<sup>[5]</sup>。圆锥角膜的病因与发病机制尚不明确,其发生可能是多种因素共同作用的结果,揉眼、过敏、隐形眼镜配戴等环境因素及遗传因素对该病的发生均有影响<sup>[6-8]</sup>。近年来,国内外很多研究表明圆锥角膜的发生与遗传因素有关,圆锥角膜家族史是圆锥角膜发生的危险因素<sup>[5,9]</sup>。既往研究通过不同的方法发现圆锥角膜可能遵循常染色体显性遗传<sup>[10-11]</sup>、常染色体隐性遗传<sup>[12-13]</sup>和多基因遗传<sup>[14-15]</sup>的遗传模式,但该病在中国人群中的遗传模式尚不清楚。本研究拟采用遗传流行病学方法对中国人群圆锥角膜的遗传模式进行分析,以期为指导圆锥角膜高危人群的防治提供可靠的理论依据,为圆锥角膜遗传机制的研究提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

纳入2020-07/2023-04就诊于河南省立眼科医院的圆锥角膜患者100例及其所有一级亲属280例作为研究对象。纳入标准:(1)符合圆锥角膜的诊断标准<sup>[2-3,16]</sup>:1)具有典型的临床体征:角膜前凸变薄、Fleischer环、Vogt线、Munson征、角膜瘢痕至少一项阳性;2)角膜地形图提示角膜前后表面异常抬高。 (2)一级亲属包含生物学父母、同一对父母的兄弟姐妹及亲生子女。排除标准:(1)有其他眼部疾病史、眼部手术史或眼部外伤史者;(2)角膜有明显瘢痕者;(3)软性角膜接触镜停戴不超过2wk者;(4)硬性角膜接触镜停戴不超过4wk者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经河南省立眼科医院伦理委员会批准[批文号:HNECKY-2019(5)],所有受试者或监护人均被告知研究目的和意义并签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 一般资料收集

由经过专业培训且合格的医师通过面对面询问的方式收集所有患者及其一级亲属的一般资料,包括性别、年龄、眼部疾病史、眼部手术史、眼部外伤史、接触镜配戴史等。

### 1.2.2 临床检查

临床检查由经过专业培训且合格的医师检查、收集并整理,包括裸眼视力(国际标准视力表)、眼压、裂隙灯显微镜、Pentacam HR角膜地形图检查等。

### 1.2.3 遗传度的估算

采用Falconer回归法<sup>[17]</sup>进行遗传度的估算,该方法以易患性阈值模型为基础,根据先证者亲属和一般人群患病率估算遗传度。遗传度 $h^2 = b/r$ ,回归系数 $b = (X_g - X_r) a_g$ ,方差 $V_b = (1/a_g)^2 (p/a_r^2 A)$ ,标准误 $S(h^2) = 2V_b^{1/2}$ , $q = A/N$ ,其中 $b$ 为亲属和先证者之间的回归系数; $r$ 为亲缘系数,一级亲属 $r = 1/2$ ; $X$ 为阈值与群体平均值的正态偏差; $a$ 为患者与群体平均值的平均偏差;下标 $g$ 为一般人群;下标 $r$ 为患者亲属; $q$ 为患病率; $p = 1 - q$ ;A为样本中患病个体数; $N$ 为样本总数; $V_b$ 为 $b$ 的方差; $S(h^2)$ 为 $h^2$ 的标准误。

### 1.2.4 一般遗传模式估计

采用Penrose法<sup>[18]</sup>进行圆锥角膜一般遗传模式估计。 $S$ 表示圆锥角膜患者的同胞患病率; $q$ 表示一般人群患病率,本研究中一般人群患病率使用圆锥角膜全球患病率0.138%。判断标准: $S/q$ 接近

$1/2q$ ,提示为单基因显性遗传模式; $S/q$ 接近 $1/4q$ ,提示为单基因隐性遗传模式; $S/q$ 接近 $1/(q)^{1/2}$ ,提示为多基因遗传模式。

### 1.2.5 多基因遗传模式的确认

采用Falconer公式<sup>[19]</sup>、Edwards近似公式<sup>[19]</sup>及江三多阈值模型推导公式<sup>[20]</sup>分别计算圆锥角膜患者一级亲属预期患病率,上述方法计算所得圆锥角膜患者一级亲属预期患病率与实际患病率分别进行适应性检验,观察二者之间有无显著性差异,以确认圆锥角膜的遗传模式。

统计学分析:采用SPSS 21.0软件进行数据的统计与分析。计数资料采用率表示,采用 $\chi^2$ 检验比较不同性别圆锥角膜患者一级亲属患病率之间的性别差异,采用Fisher精确检验比较不同亲属关系圆锥角膜患者一级亲属患病率之间的差异。采用适应性检验比较圆锥角膜患者一级亲属实际患病率与预期患病率之间的差异。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 圆锥角膜患者及其一级亲属的基本情况

纳入圆锥角膜患者100例,其中男74例,女26例,男女比例为2.846:1。纳入圆锥角膜患者的一级亲属280例,其中男138例,女142例,男女比例为1:1.029;一级亲属包含父母198例,同胞82例。

### 2.2 圆锥角膜患者一级亲属患病情况

圆锥角膜患者一级亲属的诊断标准同圆锥角膜患者。纳入圆锥角膜患者一级亲属280例中,角膜地形图检查符合圆锥角膜诊断标准者16例(5.714%,16/280)(图1A),不符合圆锥角膜诊断标准者264例(图1B)。圆锥角膜患者的男性一级亲属中有6例患病(4.348%,6/138),女性一级亲属中有10例患病(7.042%,10/142),圆锥角膜患者的女性一级亲属患病率高于男性,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.943$ , $P = 0.331$ )。圆锥角膜患者的父母中有12例患病(6.061%,12/198),同胞中有4例患病(4.878%,4/82),圆锥角膜患者的父母患病率高于同胞,但差异无统计学意义( $P = 0.786$ )。

### 2.3 圆锥角膜遗传度估算

采用Falconer回归法估算遗传度,中国人群中圆锥角膜的遗传度估算值为 $(86.100 \pm 7.400)\%$ ,见表1。

### 2.4 一般遗传模式估计

采用Penrose法估计圆锥角膜的一般遗传模式,本研究中圆锥角膜患者的同胞患病率为4.878%( $S$ ),一般人群患病率为0.138%( $q$ ), $S/q(35.348)$ 与 $1/(q)^{1/2}(26.919)$ 较接近,而与 $1/2q(362.319)$ 和 $1/4q(181.159)$ 相距较远,提示圆锥角膜的遗传模式可能为多基因遗传。

### 2.5 多基因遗传模式的确认

采用Falconer公式、Edwards近似公式及江三多阈值模型推导公式计算圆锥角膜患者一级亲属预期患病率分别为5.900%、7.714%、5.700%,与圆锥角膜患者一级亲属实际患病率(5.714%)进行适应性检验,结果显示,Falconer公式、Edwards近似公式及江三多阈值模型推导公式计算圆锥角膜患者一级亲属预期患病率与圆锥角膜患者一级亲属实际患病率差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.032$ , $P = 0.858$ ; $\chi^2 = 0.475$ , $P = 0.491$ ; $\chi^2 = 0$ , $P = 1.00$ ),提示圆锥角膜患者一级亲属的实际患病率与预期患病率之间无显著性差异,故认为圆锥角膜属于多基因遗传病。



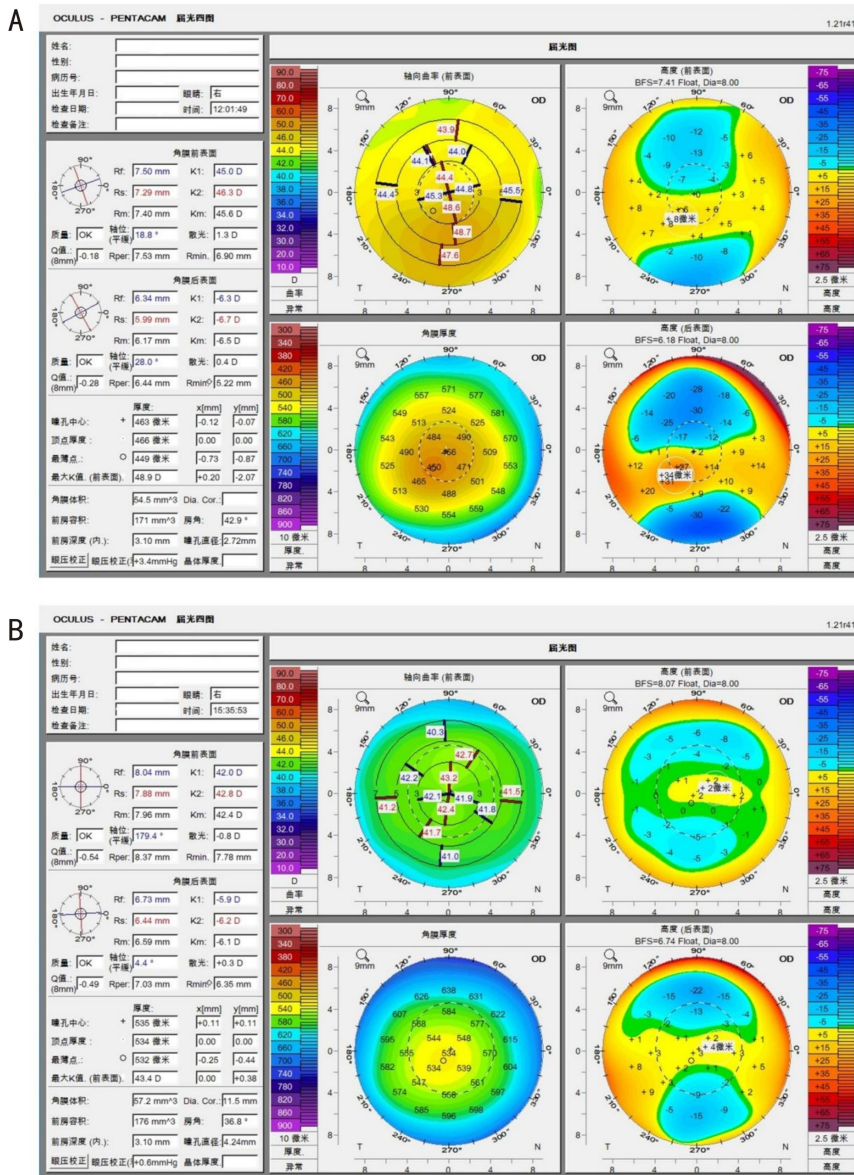


图 1 圆锥角膜及正常角膜地形图 A:角膜曲率高、厚度薄、后表面抬高,符合圆锥角膜诊断标准;B:无典型圆锥角膜形态学特征,不符合圆锥角膜诊断标准。

表 1 圆锥角膜遗传度的估算

A	N	q(%)	X	a	b	V <sub>b</sub>	h <sup>2</sup> ±S(h <sup>2</sup> )
16	280	5.714	1.580	2.007	0.430	0.001	0.861±0.074

注:A:样本中患病个体数;N:样本总数;q:患病率;X:阈值与群体平均值的正态偏差;a:患者与群体平均值的平均偏差;b:亲属和先证者之间的回归系数;V<sub>b</sub>:b 的方差;h<sup>2</sup>:遗传度;S(h<sup>2</sup>):h<sup>2</sup> 的标准误。

### 3 讨论

本研究发现,纳入圆锥角膜患者 100 例的一级亲属 280 例,其中 16 例患有圆锥角膜,患病率为 5.714% (16/280),圆锥角膜患者男性一级亲属中圆锥角膜患病率(4.348%, 6/138)与女性一级亲属患病率(7.042%, 10/142)差异无统计学意义,圆锥角膜患者父母中圆锥角膜患病率(6.061%, 12/198)与同胞患病率(4.878%, 4/82)差异无统计学意义。Falconer 回归法计算圆锥角膜遗传度为(86.100±7.400)%,提示遗传因素在圆锥角膜的发病中具有重要作用。Penrose 法对圆锥角膜遗传模式的估计

结果提示该病属于多基因遗传。Falconer 公式、Edwards 近似公式及江三多阈值模型推导公式计算得到的圆锥角膜患者一级亲属预期患病率与实际患病率无显著性差异,进一步确认圆锥角膜属于多基因遗传病。

Tuft 等<sup>[21]</sup>通过双生子研究发现圆锥角膜同卵双生子比异卵双生子具有更高的临床表现一致性。Shneor 等<sup>[22]</sup>研究发现具有阳性家族史的圆锥角膜患者高达 27.9%,受影响的一级亲属达 20.5%。Gordon-Shaag 等<sup>[23]</sup>比较以色列地区近亲结婚所生子女与非近亲结婚所生子女患圆锥角膜的可能性,发现前者是后者的 4 倍。上述研究结果均证实遗传因素在圆锥角膜发病中的重要性。本研究中圆锥角膜患者一级亲属圆锥角膜患病率为 5.714%,是圆锥角膜在一般人群患病率(0.138%)的 41.4 倍,进一步提示圆锥角膜具有家族聚集性,其发生可能与遗传因素有关。

遗传度指个体间的遗传差异对群体总变异所起作用的大小程度。遗传度越高,表明遗传因素对性状或疾病的影响越大。为了探究遗传因素在圆锥角膜发病中的作用,本研究采用 Falconer 回归法计算圆锥角膜的遗传度。本研究中,圆锥角膜患者一级亲属患病率为 5.714%,遗传度

为(86.100±7.400)% ,说明圆锥角膜受到遗传因素的影响,圆锥角膜具有遗传倾向,遗传易感性是圆锥角膜发展的一项重要因素。尽管圆锥角膜患者一级亲属遗传度高达86.100% ,环境因素(如揉眼、过敏、隐形眼镜配戴等)在圆锥角膜发病中的影响仍不可忽略,临床医生应针对环境因素加强对圆锥角膜患者及其亲属的宣传教育,以期达到早发现、早预防的目的。

圆锥角膜的发生与遗传因素有关,但该病的遗传模式尚无明确定论。Cheng等<sup>[10]</sup>通过对5个中国圆锥角膜家系的临床特征及基因测序结果进行分析发现圆锥角膜在4个家系中符合常染色体显性遗传,在1个家系中符合常染色体隐性遗传。Schmitt-Bernard等<sup>[24]</sup>通过分析一对同卵双胞胎及其家庭成员的角膜地形图特征提出圆锥角膜为常染色体隐性遗传。Wang等<sup>[25]</sup>对95个家庭的角膜地形图参数KISA进行分离分析认为KISA遵循常染色体隐性遗传并且存在主基因效应。Kriszt等<sup>[14]</sup>对散发性圆锥角膜家庭中的KISA、KSI和Fourier 6mm不对称指数进行分离分析,认为圆锥角膜最可能遵循非孟德尔主基因效应。以上研究仅一项纳入了5个中国圆锥角膜家系进行遗传模式分析,其他研究均仅纳入了欧洲人群,由于不同种族之间存在遗传异质性,欧洲人群圆锥角膜的遗传模式并不能代表我国圆锥角膜的遗传模式,本研究通过遗传流行病学研究方法,采用Penrose法对中国人群进行圆锥角膜一般遗传模式估计,结果显示圆锥角膜患者同胞患病率(4.878%)远高于一般人群患病率(0.138%) ,且S/q接近 $1/(q)^{1/2}$  ,说明圆锥角膜具有多基因遗传特征,是一种多基因遗传病。

多基因遗传病的确认可以采用一定的数学统计学方法,将圆锥角膜患者一级亲属的圆锥角膜预期患病率和实际患病率进行比较,若二者无显著差异,可确认圆锥角膜可能为多基因遗传疾病<sup>[20]</sup>。本研究分别采用Falconer公式、Edwards近似公式及江三多阈值模型推导公式计算圆锥角膜患者一级亲属预期患病率,并与实际患病率分别做适应性检验,显示二者无显著性差异,进一步确认圆锥角膜属于多基因遗传病。多基因遗传是指由许多对基因与环境因素的相互作用表达的生物体性状的遗传模式<sup>[20]</sup>。多基因遗传的性状为数量性状,其遗传特点符合数量性状的遗传特点。本研究采用遗传流行病学方法对中国人群圆锥角膜的遗传模式进行分析,结果表明圆锥角膜为多基因遗传病,提示圆锥角膜的发生可能受到遗传因素和环境因素的共同作用,是多对基因和环境因素相互作用的结果,其亲属的发病风险可能也遵循多基因遗传病的特点,对于在中国人群中进行圆锥角膜的早期预防、确定高危人群及寻找圆锥角膜的遗传易感基因均具有一定的指导意义。

综上所述,遗传因素在圆锥角膜的发生中具有重要作用,圆锥角膜是一种多基因遗传病。目前圆锥角膜的发病机制尚不明确,本研究应用遗传流行病学的理论和方法,提示该病是一种多基因遗传病,可能是多个微效基因与环境因素共同作用所致,对于在群体水平开展圆锥角膜的早期预防、确定高危人群及寻找圆锥角膜的遗传易感基因均具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Asimellis G, Kaufman EJ. Keratoconus. Treasure Island (FL): StatPearls 2023
- 2 Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on

- keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34(4):359-369
- 3 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年). *中华眼科杂志* 2019;55(12):891-895
- 4 Hwang S, Lim DH, Chung TY. Prevalence and incidence of keratoconus in South Korea: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol* 2018;192:56-64
- 5 Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2020;39(2):263-270
- 6 de Azevedo Magalhães O, Gonçalves MC, Gatinel D. The role of environment in the pathogenesis of keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* 2021;32(4):379-384
- 7 Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus. *Annu Rev Vis Sci* 2020;6:25-46
- 8 Song MJ, Fang QY, Seth I, et al. Non-genetic risk factors for keratoconus. *Clin Exp Optom* 2023;106(4):362-372
- 9 Seth I, Bulloch G, Vine M, et al. The association between keratoconus and allergic eye diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol* 2023;51(4):1-16
- 10 Cheng WY, Yang SY, Huang XY, et al. Identification of genetic variants in five Chinese families with keratoconus: Pathogenicity analysis and characteristics of parental corneal topography. *Front Genet* 2022;13:978684
- 11 Chen SH, Li XY, Jin JJ, et al. Genetic screening revealed latent keratoconus in asymptomatic individuals. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:650344
- 12 Froukh T, Hawwari A. Autosomal recessive non-syndromic keratoconus: homozygous frameshift variant in the candidate novel gene GALNT14. *Curr Mol Med* 2019;19(9):683-687
- 13 Lechner J, Porter LF, Rice A, et al. Enrichment of pathogenic alleles in the brittle cornea gene, ZNF469, in keratoconus. *Hum Mol Genet* 2014;23(20):5527-5535
- 14 Kriszt A, Losonczy G, Berta A, et al. Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease. *Acta Ophthalmol* 2014;92(7):e562-e568
- 15 Valgaeren H, Koppen C, Van Camp G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet* 2018;39(2):158-174
- 16 任胜卫, 顾宇伟, 徐丽妍, 等. 不同年龄圆锥角膜患者的角膜硬度参数特征分析. *国际眼科杂志* 2021;21(12):2060-2065
- 17 Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Human Genet* 1965;29(1):51-76
- 18 Emery A. *Methodology in medical genetics*. New York: Churill Living Inc 1986
- 19 Morton NE. The detection of major genes under additive continuous variation. *Am J Hum Genet* 1967;19(1):23-34
- 20 江三多, 吕宝忠. *医学遗传数理统计方法*. 北京: 科学出版社 1998
- 21 Tuft SJ, Hassan H, George S, et al. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol* 2012;90(6):e482-e486
- 22 Shneor E, Millodot M, Blumberg S, et al. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):219-224
- 23 Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, et al. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci* 2013;90(5):448-454
- 24 Schmitt-Bernard C, Schneider CD, Blanc D, et al. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(12):1830-1832
- 25 Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, et al. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000;93(5):403-409